

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie  
Charité, Campus Virchow-Klinikum  
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Huhn

HABILITATION

# **Entwicklung von neuen Behandlungskonzepten zur Therapie des Pankreaskarzinoms**

Zur Erlangung der venia legendi  
vorgelegt der  
Medizinischen Fakultät  
Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin  
von  
Dr. med. Helmut Oettle

Berlin, 30.01.2001

| Inhaltsverzeichnis   | Seite |
|--|-------|
| 1 Zusammenfassung .....  | 5     |
| 2 Einleitung .....   | 8     |
| 3 Fragestellung .....  | 15    |
| 4 Projekte.....  | 18    |
| 4.1 Zytostatikakombinationstherapie zur Behandlung des Pankreaskarzinoms.....  | 18    |
| 4.1.1 Phase I: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure.....   | 19    |
| 4.1.2 Phase II: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure.....  | 26    |
| 4.1.3 Phase III: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure vs. Gemcitabin mono.....   | 37    |
| 4.2 Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms .....   | 38    |
| 4.3 Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms .....   | 45    |
| 4.4 Aufbau einer Studienzentrale zur Durchführung großer multizentrischer Studien....                                    | 67    |
| 4.5 Weitergehende Therapieansätze.....   | 72    |
| 4.5.1 Her2-neu-Expression beim Pankreaskarzinom .....  | 72    |
| 4.5.2 <i>ras</i> -Mutationsanalyse mit PNAs im peripheren Blut - Strategie zur Frühdiagnostikund<br>Therapieplanung..... | 74    |
| 4.5.3 Zweitlinientherapie mit Paclitaxel.....  | 81    |
| 5 Diskussion .....   | 99    |
| 6 Anhang .....   | 123   |
| 7 Literatur.....   | 127   |

| <b>Tabellenverzeichnis</b> | <b>Seite</b>  |
|----------------------------|---|
| Tabelle 1                  | Dosiseskalation .....20   |
| Tabelle 2                  | Patientenbasisdaten bei Studieneintritt .....22                   |
| Tabelle 3                  | Verabreichten Behandlungszyklen .....22                           |
| Tabelle 4                  | Gesamtzahl der Zyklen mit Toxizitäten WHO-Grad III und IV .....22 |
| Tabelle 5                  | Gesamtansprechen .....23  |
| Tabelle 6                  | Patientenbasisdaten bei Studieneintritt .....29                   |
| Tabelle 7                  | Gesamtzahl der Behandlungs-Zyklen mit Toxizitäten .....29         |
| Tabelle 8                  | Ansprechen und Zeit bis zum Progreß .....30                       |
| Tabelle 9                  | Patientenbasisdaten bei Studieneintritt .....32                   |
| Tabelle 10                 | Patientencharakteristik .....43                                   |
| Tabelle 11                 | Toxizität bei sequentieller Radiochemotherapie .....43            |
| Tabelle 12                 | Adjuvante Radiotherapie nach Resektion .....48                    |
| Tabelle 13                 | Intraoperative Radiotherapie (IORT) .....49                       |
| Tabelle 14                 | Multimodale Therapiestrategien .....51                            |
| Tabelle 15                 | Adjuvante Chemotherapie .....54                                   |
| Tabelle 16                 | Übersicht nach Patientencharakteristika .....60                   |
| Tabelle 17                 | Toxizitätsübersicht nach WHO .....60                              |
| Tabelle 18                 | Patientencharakteristika .....84                                  |
| Tabelle 19                 | Absolute Paclitaxel-Dosis .....85                                 |
| Tabelle 20                 | Hämatologische Toxizitäten .....86                                |
| Tabelle 21                 | Hepatorenale Toxizität .....87                                    |
| Tabelle 22                 | Symptomatische Toxizitäten .....88                                |
| Tabelle 23                 | Verlauf des Karnofsky-Index .....89                               |
| Tabelle 24                 | Synopsis der Therapieverläufe .....90                             |
| Tabelle 25                 | Taxane in der Therapie des Pankreaskarzinoms .....94              |
| Tabelle 26                 | Zweitlinientherapien beim Pankreaskarzinom .....96                |
| Tabelle 27                 | Gemcitabin und Taxane - simultane Verabreichung .....98           |
| Tabelle 28                 | Gemcitabin in Kombination mit 5-FU ohne Folinsäure .....117       |
| Tabelle 29                 | Gemcitabin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure .....118        |
| Tabelle 30                 | Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin und Oxaliplatin .....119  |
| Tabelle 31                 | Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel .....120                  |
| Tabelle 32                 | Weitere Kombinationen mit Gemcitabin .....121                     |
| Tabelle 33                 | Gemcitabin in Kombination mit Radiotherapie .....122              |

| <b>Abbildungsverzeichnis</b>  | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreie Zeit (n=16 Patienten).....                  | 24           |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreie Zeit .....                                  | 31           |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Überlebenswahrscheinlichkeit .....                            | 31           |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreie Zeit (n=77 Patienten).....                  | 33           |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Überlebenswahrscheinlichkeit (n=77 Patienten).....            | 33           |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Alter .....           | 34           |
| Abbildung 7: Rekrutierung nach Strata .....   | 38           |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve; Überlebenswahrscheinlichkeit bei sequentieller<br>Therapie ..... | 44           |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreie Zeit (n=40 Patienten).....                       | 61           |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Überlebenswahrscheinlichkeit (n=40 Patienten).....           | 61           |
| Abbildung 11: Boxplots Schmerzintensität .....  | 63           |
| Abbildung 12: Boxplots Schmerzlinderung .....   | 63           |
| Abbildung 13: Boxplots Stimmung .....   | 64           |
| Abbildung 14: Rekrutierung .....  | 64           |
| Abbildung 15: Rekrutierung nach Strata .....  | 65           |
| Abbildung 16: Zwischenauswertung: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreie Zeit.....                   | 65           |
| Abbildung 17: Datenbankstruktur .....   | 70           |
| Abbildung 18: Infrastruktur der Studiengruppe .....   | 71           |
| Abbildung 19: K-ras-Sequenz .....   | 79           |
| Abbildung 20: Verdünnungsreihe .....  | 79           |
| Abbildung 21: Schmelzpunktanalyse .....   | 80           |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben ab Beginn Paclitaxel-Therapie .....                   | 90           |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben (Sequenz Gemcitabin - Paclitaxel) ...           | 91           |
| Abbildung 24: Sequentielle Behandlung einzelner Patienten .....                                   | 91           |

## 1 Zusammenfassung

Jährlich erkranken in Deutschland über 11.000 Patienten an Pankreaskarzinomen. Für die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten ist die Diagnosestellung gleichbedeutend mit einem Todesurteil, hauptsächlich bedingt durch das meist fortgeschrittene Krankheitsstadium bei Diagnosestellung sowie die relative Chemotherapieresistenz des Tumors. In den onkologischen Textbüchern wird für fortgeschrittene Tumorstadien eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von drei bis sechs Monaten nach Diagnosestellung angegeben. Die heute wichtigste Substanz zur Behandlung dieses Tumors ist intravenös verabreichtes Gemcitabin (2'-Deoxy-2',2'-Difluorocytidin-Monohydrochlorid). Obwohl mit dieser Substanz eine Verbesserung der tumorbedingten Symptome erreicht werden kann und Lebensverlängerungen gegenüber früheren Chemotherapiekonzepten erzielbar sind, sterben vier von fünf Patienten innerhalb eines Jahres an den direkten Folgen ihrer Tumorerkrankung. Dies belegt die unmittelbare Notwendigkeit, Forschungen mit dem Ziel durchzuführen, die Prognose dieser Patienten weiter zu verbessern.

Die vorliegende Arbeit faßt Untersuchungen zusammen, die in den zurückliegenden vier Jahren in Berlin zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

### A) Klinische Untersuchungen:

1. Durch Kombination des früheren Standardmedikamentes 5-Fluorouracil mit Folinsäure und Gemcitabin wurde, im Rahmen einer unizentrischen Phase-I-Studie, die maximale tolerable Dosis und die dosislimitierenden Toxizitäten dieser Kombination bei 16 Patienten bestimmt.
2. Die in der Phase-I-Studie gefundene Zytostatikakombination wurde hinsichtlich ihrer Effektivität bei 38 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinomen im Rahmen einer multizentrischen Phase-II-Studie geprüft. Es konnte gezeigt werden, daß sich die in der Phase-I-Studie gefundenen Dosierungen problemlos auf ein multizentrisches Patientenkollektiv übertragen lassen. Als wichtigste Ergebnisse wurden eine mediane Zeit bis zur Progression von 7,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten festgestellt. Dieses Ergebnis gehört zu den besten bisher in der Literatur mitgeteilten Phase-II-Ergebnissen beim Pankreaskarzinom. Die Nebenwirkungsrate dieses Behandlungskonzeptes ist so gering, daß sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Verbesserung des Allgemeinzustandes unter Therapie feststellen ließ.
3. Als Folge, der überwiegend im Berliner Raum durchgeführten ersten Phase der Phase-II-Studie, entwickelte sich dieses Behandlungskonzept auch bundesweit zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms weiter und konnte geprüft werden. Eine Analyse von 77, nach diesem Konzept in 29 deutschen Zentren, behandelten Patienten bestätigte die positiven Ergebnisse der ersten Phase-II-Auswertung, bei einer Einjahresüberlebenswahr-

scheinlichkeit von 40,5 %.

4. Nach weiterem Auf- und Ausbau eines Studiensekretariates zur Bewältigung der administrativen und juristischen Notwendigkeiten für die Durchführung größerer multizentrischer Studien, wurde eine Phase-III-Studie begonnen, bei der die von uns geprüfte Kombination Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure mit der bisherigen Gemcitabin-Monotherapie verglichen wird. Primäres Therapieziel ist eine nahezu Verdopplung der Einjahresüberlebensrate von 18 % unter Gemcitabin, auf über 30 % mit der Kombinationsbehandlung. Die Studie wird 304 auswertbare Patienten in mehr als 30 Zentren einschließen, ist seit 5 Monaten aktiviert und liegt mit bisher 56 eingeschlossenen Patienten im Rekrutierungszeitplan. Ein positives Ergebnis dieser Studie hätte Einfluß auf die weltweite Standardbehandlung des Pankreaskarzinoms.
5. Die Strahlentherapie des lokal inoperablen Pankreaskarzinoms, kann in Kombination mit einer Chemotherapie zur Intensivierung der lokalen Therapie durchgeführt werden. Ziel unserer sequentiellen Chemo-Radiochemo-Chemotherapie ist es, eine lokale Tumorkontrolle längerfristig zu erreichen und damit Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Ikterus, die durch den lokalen Progreß entstehen, zu beherrschen. Dabei wurde das Zielvolumen und die Dosis so gewählt, daß möglichst geringe und möglichst kurzzeitig therapiebedingte Nebenwirkungen auftreten. In Zusammenarbeit mit der Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, wurde dieser sequentielle Behandlungsplan entwickelt, der die von uns gefundene Kombination Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure mit einer Radiochemotherapie verbindet. Bei bisher 11 behandelten Patienten konnte bei 2 Patienten eine R0-Resektion erwirkt werden. Das mediane Überleben dieser kleinen Untersuchungsgruppe liegt derzeit bei 58 Wochen mit einem Einjahresüberleben von 64 %.
6. Der einzige kurative Therapieansatz des Pankreaskarzinoms ist die vollständige chirurgische Resektion des Tumors. Trotzdem kommt es bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten innerhalb von 18 Monaten nach der Operation zu einem Rezidiv der Erkrankung, da offensichtlich, trotz makroskopisch tumorfreier Resektionsränder, Tumorzellen im Körper verblieben sind. Das mediane Überleben nach Resektion liegt in großen Untersuchungen bei 16 Monaten. In Kooperation mit führenden deutschen Pankreaschirurgiezentren wurde daher eine multizentrische prospektiv randomisierte Studie begonnen, in der tumorfrei resezierte Pankreaskarzinompatienten randomisiert, entweder mit sechs Zyklen Gemcitabin behandelt werden oder aber unbehandelt beobachtet werden. Primärziel dieser Studie ist das rezidivfreie Überleben in beiden Therapiearmen. Bisher sind 112 von 304 Patienten randomisiert und behandelt. Eine Interimsanalyse nach 40 Patienten belegte die prinzipielle Durchführbarkeit der Studie ohne höhergradige Toxizitäten und noch ohne Hinweise für die Überlegenheit des experimentellen Therapiearmes.

7. Durch die meist rasche Progredienz und die kurze Lebenserwartung der Patienten mit Pankreaskarzinomen wurde bisher nur ausnahmsweise eine sequentielle Zweitchemotherapie durchgeführt. Im Rahmen unserer Untersuchungen ergab sich in den letzten Jahren zunehmend häufiger die Notwendigkeit, Patienten nach Versagen der Primärtherapie eine weitere Chemotherapie anzubieten, um die Progredienz des Tumorleidens unter Wahrung des guten Allgemeinzustandes aufzuhalten. Bei 23 Patienten wurde daher die wöchentliche Gabe des Zytostatikums Paclitaxel als Zweit- oder Drittlinientherapie geprüft. Das gegenwärtige mediane Gesamtüberleben (nach Gemcitabin-Vortherapie) dieser Gruppe von 19 Wochen (4+ bis 110+) belegt, daß bei einer Untergruppe von Patienten nach Versagen der Primärtherapie eine erfolgreiche Zweitbehandlung möglich ist. Dies wirft die Frage auf, ob nicht sequentielle Chemotherapiekonzepte eine Rolle bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms haben können.

#### B) Präklinische/molekularbiologische Untersuchungen

8. An Tumormaterial von 20 Patienten mit resektierten Pankreaskarzinomen wurde die Frage untersucht, ob sich Her2/neu-Überexpressionen dieses molekularen Wachstumsfaktors bei diesem Tumor nachweisen lassen. Mittels immunhistochemischer Untersuchungen (APAAP Farbreaktion), konnte keine Korrelation zwischen Her2/neu-Überexpression und klinischem Verlauf gefunden werden, womit Angaben in der Literatur nicht bestätigt werden konnten.
9. Bei ca. 80 % aller Pankreaskarzinome lassen sich Mutationen des K-ras-Onkogens nachweisen. In Zusammenarbeit mit der Firma TIB MOLBIL wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem man schnell und zuverlässig eine ras-Mutation nachweisen kann und die Möglichkeit zur Quantifizierung besteht. Derzeit liegt die Detektionsgrenze bei einer Mutation von 100.000 Zellen.

Diese klinischen Studienergebnisse geben Grund zur Hoffnung, die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinomen in den nächsten Jahren durch die hier vorgestellten Konzepte zu verbessern. Fortschritte im Verständnis der molekularen Karzinogenese der exokrinen Pankreaszelle, Diagnostik und Therapie lassen in naher Zukunft Ergebnisse erwarten, die zumindest denen bei anderen soliden Tumoren nahekommen. Daher ist der vereinzelt noch verbreitete therapeutische Nihilismus, bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms, als nicht länger gerechtfertigt und akzeptabel anzusehen.

## 2 Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist als maligne Entartung duktaler Pankreasepithelien definiert. Das duktale Pankreaskarzinom stellt dabei einen Anteil von 75 % - 92 % der Pankreastumoren. Das Staging erfolgt anhand der TNM-Klassifikation, welche die Grundlage der Stadieneinteilung bildet [1]. Vom Pankreaskarzinom abzugrenzen sind die Papillenkarzinome, welche aufgrund ihrer Lokalisation früh symptomatisch werden, sowie die endokrinen Tumoren des Pankreas, die eine deutlich bessere Prognose aufweisen.

### Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist die fünfthäufigste tumorbedingte Todesursache in der westlichen Welt und somit verantwortlich für 5 % aller tumorbedingten Todesfälle; nach dem kolorektalen Karzinom ist es der zweithäufigste Tumor des Gastrointestinaltrakts. Bei in den letzten Jahren zunehmender Häufigkeit hat sich die Inzidenz auf nun ca. 5 - 10/100.000/Jahr bzw. 9 pro 100.000 bei Männern beziehungsweise 5,7 pro 100.000 bei Frauen in den letzten 40 Jahren mehr als verdoppelt. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 65. und 79. Lebensjahr. Die Häufigkeit des Pankreaskarzinoms ist abhängig von Geschlecht und Rasse; die höchsten Inzidenzen finden sich bei Männern in Hawaii, Maori, Polynesiern und Neuseeland mit über 15 pro 100.000, die niedrigsten in Indien, Kuwait und Singapur [2]. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist aufgrund der zumeist spät erfolgenden Diagnose sehr schlecht: In einer Metaanalyse aus 144 Studien mit insgesamt 37.000 Patienten wurde eine mittlere Überlebenszeit von 3 Monaten nach Diagnosestellung festgestellt, 65 % der Patienten verstarben innerhalb eines halben, 90 % innerhalb eines Jahres [3].

### Ätiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist letztendlich unklar. Der am besten evaluierte Risikofaktor ist das Zigarettenrauchen; wobei das Erkrankungsrisiko für Raucher zwei- bis dreifach erhöht ist [4]. Nach Schätzungen aus europäischen und amerikanischen Fall-, Kontroll- und Kohortenstudien beträgt der Anteil, der durch das Zigarettenrauchen bedingten Erkrankungen, ca. 30 % [5, 6]. Im Tierversuch konnten Pankreasmalignome durch Langzeitinhalation mit tabakspezifischen N-Nitrosaminen oder parenteraler Zufuhr anderer N-Nitrosoderivate induziert werden. Vitamin C und E haben unter experimentellen Bedingungen die Nitrosation gehemmt oder rückgebildet und haben somit eventuell einen protektiven Effekt [7-9]. Auch die vermehrte Exposition gegenüber  $\beta$ -Naphthylamin, Benzidin sowie weiteren petrochemischen Produkten wird als Risikofaktor diskutiert. Weitere mögliche Parameter der Karzinogenese sind nutritive Faktoren wie hoher Fettmengenkonsum, Fleisch- und Eiweißanteil. Frisches Obst und Gemüse sollen protektive Effekte [4] durch Änderungen der Gallensäurezusammensetzung, des Chole-



cystokininspiegels und des Gallensäurenabflusses haben [10, 11].

Für Kaffee und Alkohol wurde eine Korrelation mit erhöhtem Konsum und dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms postuliert, jedoch in zahlreichen Studien nicht statistisch eindeutig bewiesen [12-15]. Ein epidemiologisch gesichertes erhöhtes Risiko besteht bei der chronischen alkoholbedingten sowie insbesondere nichtalkoholischen Pankreatitis, ferner bei der selteneren topisch-kalzifizierenden Pankreatitis [16, 17]. Zudem gibt es Hinweise auf familiär erhöhte Inzidenzen, insbesondere in Vergesellschaftung mit dem malignen Melanom [18] oder mit nicht-polypösen, kolorektalen Karzinomen [19].

### **Pathologie**

95 % der Pankreastumoren gehen vom exokrinen Pankreas aus, über 90 % sind duktale Adenokarzinome. Neuroendokrine Tumoren, zumeist Insulinome, seltener Glucagonome und Somatostatinome, kommen deutlich seltener vor. Lymphome und zystische Tumoren wie Zystadenome oder Zystadenokarzinome sind Raritäten [20, 21], wobei letztere häufig als benigne Pseudozysten fehldiagnostiziert werden. Sie sind aufgrund ihres langsamen, abgegrenzten Wachstums, gut der chirurgischen Therapie zugänglich. Differentialdiagnostisch muß auch an distale Gallengangskarzinome gedacht werden, die wegen häufiger möglicher Resektionen eine etwas günstigere Prognose aufweisen [22].

Von den dukталen Adenokarzinomen finden sich 70 % im Pankreaskopf einschließlich des Processus uncinatus, 20 % im Korpus, 5 - 10 % in der Cauda lokalisiert [23]. Insbesondere Korpus- und Schwanzkarzinome neigen zu infiltrativem Wachstum in den Retroperitonealraum, breiten sich oft perivaskulär sowie durch Infiltration der Nervenscheiden des Plexus coeliacus aus und führen so zu ausgeprägter Schmerzsymptomatik. Im Pankreaskopf lokalisierte Karzinome werden aufgrund der Cholestase meist früher klinisch auffällig. Fortgeschrittene Tumorerkrankungen können per continuitatem ins Duodenum, den linken Leberlappen sowie den retro-duodenal gelegenen Choledochusanteil infiltrieren. Sowohl die großen Gefäße als auch die Gefäße des oberen Splanchnikusgebiets und die Pfortader werden häufig mit der Folge der dann fehlenden Operationsmöglichkeit ummauert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt in über 70 % eine lymphogene Metastasierung vor; hierbei sind insbesondere die coeliacalen, paraaortalen sowie Leberhiluslymphknoten betroffen. Die hämatogene Filiarisierung erfolgt primär in die Leber weiter in Lunge, Gehirn und Knochen.

Auf molekularer Ebene konnten die Onkogene K-ras und c-erb-2 sowie Mutationen der Tumorsuppressorgene p53 und p16 als für die Pathogenese maßgebliche Faktoren isoliert werden [24-27]. Insbesondere das auf Chromosom 12p12 lokalisierte K-ras-Onkogen, scheint eine her-

ausragende Rolle bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms zu spielen: Durch Punktmutationen auf Kodon 12 und 13 des Gens, kommt es zur Aktivierung einer sich sonst selbst inhibierenden Enzymaktivität des in diesem Genabschnitt kodierten K-ras-Proteins. Infolge dieser Aktivierung wird über Signaltransduktionsketten die Proliferation und letztendlich die zelluläre Transformation gefördert [28]. Die Mutationsfrequenz liegt beim Pankreaskarzinom bei über 70 % [29, 30]. Aufgrund des Nachweises der Mutation schon bei proliferativen, noch nicht-invasiven Pankreasgangläsionen läßt sich eine frühe Beteiligung des aktivierten K-ras-Proteins in der Karzinogenese vermuten [31].

## **Diagnose und Staging**

### **Klinische Diagnose**

Die klinische Diagnose ist durch das Fehlen charakteristischer Symptome erschwert. Unspezifische Zeichen sind Schmerzen in Oberbauch und Rücken, insbesondere beim im Korpus und in der Cauda lokalisierten Karzinom. Über Schmerzen in der Abdominalregion oder dem Rücken berichten annähernd 80 % der Patienten bei Erstdiagnose; bei 41 % war ein ansonsten nicht zu erklärender Schmerz das alleinige Symptom [32]. Die oft rasche Abnahme des Gewichts und des Allgemeinzustands des Patienten wird durch diese Schmerzen zumeist noch beschleunigt. Weitere häufige unspezifische Symptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust von über 10 % des Ausgangsgewichts sowie das Auftreten paraneoplastischer Phänomene wie erhöhte Thromboseneigung. In fortgeschrittenen Stadien können Stuhlfrequenzänderungen bis hin zum Subileus als Ausdruck einer Peritonealkarzinose imponieren.

Patienten mit Tumoren des Pankreaskopfes werden in der Regel durch biliäre Obstruktion auffällig. So fand sich bei 13 % aller Patienten mit Pankreaskarzinom bei der Erstdiagnose ein schmerzloser Ikterus, bei 34 % fanden sich Schmerzen mit Ikterus [32]. Obwohl die im Pankreaskopf lokalisierten Tumore aufgrund der höheren Spezifität des klinischen Befundes in der Abklärung einer biliären Obstruktion häufiger in früheren Stadien erfaßt werden, zeigt die Mehrzahl auch dieser Patienten meist lokal ausgedehnte Tumorstadien. Etwa 3 - 5 % aller diagnostizierten Pankreaskarzinome werden in der Abklärung einer akuten Pankreatitis entdeckt [33]. Bei 15 % der neu diagnostizierten Karzinome kam es im Verlauf der letzten 12 Monate vor Diagnosestellung zur Manifestation eines Diabetes mellitus [34, 35].

### **Bildgebende Diagnostik**

Nichtinvasive apparative Verfahren zur Beurteilung der Krankheitsausdehnung sind, neben den Standardverfahren Sonografie und Computertomografie (CT), die Endosonografie (EUS) mit der Möglichkeit der Feinnadelbiopsie, die Magnetresonanztomografie (MRT) mit der Magnet-

resonanz-Cholangio-Pankreatikografie (MRCP) sowie die konventionelle Angiografie und die Angio-Computertomografie.

Während der perkutane Ultraschall aufgrund seiner relativ geringen diagnostischen Sensitivität vor allem für kleinere Tumoren und die Beurteilung der lymphogenen Ausbreitung weitere bildgebende Verfahren verlangt, ist die Sensitivität der endoskopischen Ultraschalltechnik sowohl in der Diagnosestellung als auch im präoperativen Staging der CT, der Angiografie und der invasiven endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) überlegen [36-38]. Ein vielversprechendes neues Verfahren ist die Kombination von MRT mit zugleich durchgeführter MRCP sowie möglicher MR-Angiografie. Neben einer höheren Sensitivität, als CT oder ERCP alleine, liegt ihr Vorteil in der vollständigen Nichtinvasivität und somit der Durchführbarkeit auch bei technisch (Duodenalstenose, Papilleninfiltration) nicht möglicher ERCP [39-41].

Da über 90 % der Karzinome vom duktalem Epithel ausgehen, ist die Gangdarstellung im Rahmen einer ERCP ein hochsensitives Verfahren, bei dem über 90 % aller Pankreastumoren identifiziert werden können [42]. Bei kleinen oder extraduktalen Tumoren bestehen allerdings diagnostische Schwierigkeiten. Ergänzend bietet sich die Möglichkeit der Sekretgewinnung oder der transpapillären Biopsie zur zytologischen oder histologischen Diagnostik. In einigen Zentren kann eine Pankreatikoskopie mit dem Mini-Endoskop durchgeführt werden [43, 44]. Die Wertigkeit der Feinnadelbiopsie im Rahmen einer Endosonografie ist noch nicht abschließend beurteilbar [38, 45, 46].

Bei Patienten, die in den bildgebenden Verfahren als potentiell resektabel eingeordnet wurden, ließ sich in Studien bei zwischen 20 % und 35 % der daraufhin laparoskopisch untersuchten Patienten, eine intraabdominelle Metastasierung nachweisen [47-49]. Somit ist im Zweifelsfall zum sicheren Ausschluß kleiner oberflächlicher Lebermetastasen oder einer Peritonealkarzinose eine vorgeschaltete diagnostische Laparaskopie, gegebenenfalls mit laparoskopischer Sonografie oder Peritonealzytologie, zu diskutieren.

Zur Differentialdiagnose, gegenüber der chronischen Pankreatitis, kann eine Positronen-Emissionstomografie (PET) Hinweise liefern: Da Tumoren im Unterschied zu normalen oder entzündeten Zellen eine deutlich gesteigerte Glykolyse zeigen, findet sich hierdurch oftmals eine Anreicherung des Radiopharmakons 18-Fluor-Deoxy-Glucose (FDG-PET). Das Verfahren kann auch zur Suche nach Frührezidiven oder okkulten Metastasen eingesetzt werden. Die Bedeutung der FDG-PET-Untersuchung ist derzeit noch Gegenstand klinischer Studien und ist deshalb in ihrer Wertigkeit im diagnostischen Vorgehen noch nicht eindeutig zuzuordnen [50].

Die Diagnose wird in der Praxis zumeist histozytologisch anhand des in ERCP oder mit Feinnadelpunktion gewonnenen Materials gestellt; die diagnostische Sensitivität der Methode liegt zwischen 53 % und 92 % [51, 52]. Die histologische Sicherung der Diagnose ist, insbesondere bei der wissenschaftlichen Bewertung von Therapieergebnissen, dringend notwendig, da bei langandauernden klinischen Verläufen die Sektion oftmals kein Adenokarzinom zeigte [53].

### **Labordiagnostik**

Bei bis zu 80 % der Patienten mit Pankreaskarzinom findet sich eine Erhöhung der Cholestaseparameter alkalische Phosphatase, Gamma-GT und Bilirubin; lediglich 10 - 20 % der Betroffenen zeigen erhöhte Amylase- und Lipasewerte. Diese unspezifischen Laborparameter tragen nicht maßgebend zur Diagnose bei, da eine Vielzahl von Differentialdiagnosen aus pathologischen Befunden ableitbar sind [51, 54].

Spezifischer und sensitiver in der Diagnostik sowie der Verlaufsbeurteilung sind im Serum nachweisbare Tumormarker. Die größte Rolle spielt dabei das bereits 1981 isolierte tumorassoziierte Antigen CA 19-9. Physiologisch sind hohe Konzentrationen von CA 19-9 im Pankreas- und Gallensekret. Im Serum sind erhöhte Konzentrationen nicht-pathognomonisch für das Pankreaskarzinom. Geringgradig erhöhte Serumkonzentrationen sind auch bei benignen Veränderungen des biliodigestiven oder des pankreatischen Systems, wie beispielsweise nicht-tumorbedingte Cholestase oder Pankreatitis, nachweisbar. Deutlich höhere Konzentrationen werden teilweise auch bei anderen gastrointestinalen, extrapankreatischen Malignomen beobachtet. Der genaue Mechanismus des Übertritts von CA 19-9 aus dem zellulären Kompartiment in das Blut ist nicht vollständig geklärt.

In zahlreichen Studien wurde in den letzten Jahren Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms untersucht. In einer Metaanalyse von 24 Arbeiten mit insgesamt 1040 Patienten zeigte Steinberg bei CA 19-9-Konzentrationen im oberen Norm- bis gering erhöhten Bereich (37 - 40 U/ml), eine mittlere Sensitivität von 81 % sowie eine mittlere Spezifität von 90 %. Für eine deutlich erhöhte Konzentration von mindestens 1000 U/ml lag die Spezifität bei 99 % für die Diagnose des Pankreaskarzinoms [55]. Forsmark et al. sahen bei 53 Patienten schon bei Werten von mehr als 200 U/ml bei 97 % der Patienten ein Pankreaskarzinom [56]. Für den Schwellenwert 100 U/ml lag die Spezifität bei 91 - 100 % mit einer mittleren Spezifität von 98 % [55]. Die Spezifität sowie die Sensitivität des CA 19-9 waren für jede andere Tumorentität deutlich geringer; eine erhöhte Konzentration von über 500 U/ml schließt eine andere Ursache als ein Pankreaskarzinom nahezu aus. Für die Verlaufsbeurteilung einer chemotherapeutischen Behandlung zeigen neuere Arbeiten Hinweise für die Korrelation von CA 19-9-Verlauf mit klinischem und bildmorphologischem Ansprechen

und der daraus resultierenden Prognose [57-59].

Weitere oberflächenabhängige Tumormarker wie DU PAN-2 oder CA 50, spezifische Antigene wie das karzinoembryonale Antigen (CEA), das „pancreatic oncofetal antigen“ oder das „gastrointestinal cancer antigen“, tumorspezifische Isoenzyme wie das Galactosyltransferase-Isoenzym 11 (GT11) oder Hormone wie HCG oder das Alpha-Fetoprotein (AFP) zeigten eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität [52, 60]. Auch die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 aus dem endoskopisch gewonnenen Pankreassekret brachte bislang keinen eindeutigen diagnostischen Gewinn [61].

Auf molekularer Ebene sind K-ras-Mutationen im peripheren Blut sowie im Pankreassaft nachweisbar und können dadurch die Differentialdiagnose zwischen Pankreatitis und Pankreaskarzinom erleichtern. Dennoch ist der Nachweis der Mutation nicht für das Karzinom spezifisch, da er sowohl in chronisch entzündlichen als auch in gesunden Zellen gelang [62, 63]. Die Nachweisrate bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien liegt bei 50 - 100 %. Die endgültige Wertigkeit des Nachweises der K-ras-Mutation in Serum, Pankreassekret und Stuhl ist noch nicht endgültig zu beurteilen [64-66].

## Stadieneinteilung

Die aktuelle Stadieneinteilung erfolgt nach dem UICC/TNM-System in der fünften Modifikation von 1997 [67].

## TNM - Klassifikation (nach [67])

### Primärtumor (T):

- Tx Primärtumor ist nicht beurteilbar
- Tis Primärtumor in situ
- T1 Tumor begrenzt auf Pankreas, größte Ausdehnung maximal 2 cm
- T2 Tumor begrenzt auf Pankreas, größte Ausdehnung mehr als 2 cm
- T3 Tumor breitet sich direkt ins Duodenum, Ductus choledochus, und/oder peripankreatisches Gewebe aus.
- T4 Tumor breitet sich in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße (Aorta, Pfortader, Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. oder V. mesenterica superior, *nicht: Milzgefäße*) aus.

### Regionäre Lymphknoten (N):

- Nx können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1a Metastase in einem einzelnen regionären Lymphknoten
- N1b Metastasen in mehreren regionären Lymphknoten

Anmerkung: regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von mindestens 10 Lymphknoten für pN0/pN1-Zuordnung gefordert.

### Fernmetastasierung (M):

- Mx Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

| <b>UICC</b> |         |        |     |
|-------------|---------|--------|-----|
| Stadium I   | T 1/2   | N 0    | M 0 |
| Stadium II  | T 3     | N 0    | M 0 |
| Stadium III | T 1 - 3 | N 1a/b | M 0 |
| Stadium IVa | T 4     | N 0/1a | M 0 |
| Stadium IVb | alle T  | alle N | M 1 |

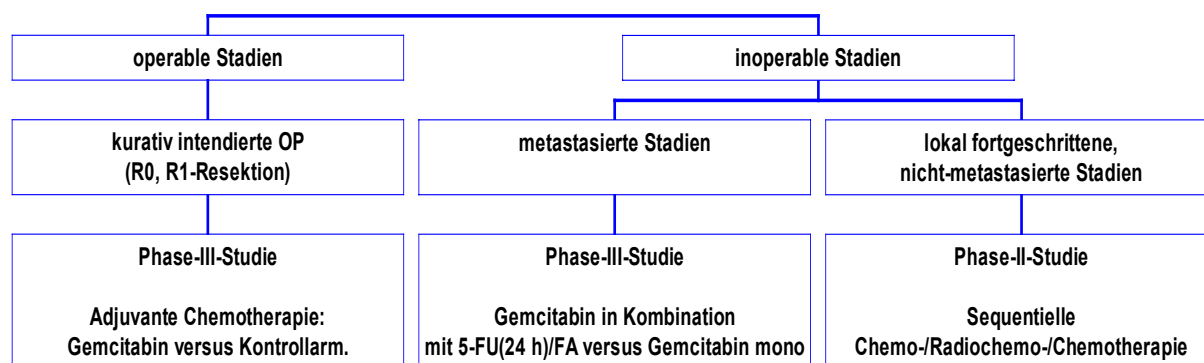
### 3 Fragestellung

Die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms beschränkte sich bis vor wenigen Jahren zumeist auf die Durchführung einer symptomatischen "best supportive care"-Therapie. Die Ergebnisse der palliativen Chemotherapie mit zumeist auf 5-Fluorouracil basierenden Mono- oder Kombinationschemotherapien erzielten Ansprechraten von 0 - 20 % mit einer breiten Spannweite an Überlebensdaten, die sich im Median bei 5,0 Monaten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium einordnen. Damit konnte bisher keine deutliche Verbesserung der Prognose erzielt werden [68-74]. Immerhin zeigten drei randomisierte Studien einen Vorteil, bezüglich Lebensqualität wie auch Überlebenszeit für Chemotherapie versus ausschließlicher bester supportiver Therapie, für Patienten in gutem Allgemeinzustand [75-77]. Lionetto et al. [73] publizierten 1995 eine Analyse aller randomisierten Studien von 1980 bis 1993, wobei keine Standardtherapie mit eindeutigem Vorteil hinsichtlich Überlebensrate gefunden werden konnte.

Seit Mitte der neunziger Jahre wurden in unserer Abteilung zunehmend Patienten mit Pankreaskarzinomen zur Therapieevaluation vorgestellt. Außer dem 1996 eingeführten Zytostatikum Gemcitabin (Gemzar®), waren für diese Patienten seit über 20 Jahren keine neuen Therapieansätze verfügbar. Gemcitabin zeigt sowohl im Vergleich zu 5-FU verbesserte Ansprechraten als auch eine subjektive Besserung der klinischen Symptomatik. Diese konnte mit der Einführung der "Clinical benefit response" teilweise objektiviert bewertet werden [78, 79]. Die Resultate der Phase-II- und -III-Studien mit Gemcitabin an unvorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigen, daß neben einem medianen Überleben von 4,8 bis 5,6 Monaten von einem 1-Jahres-Überleben von etwa 18 % ausgegangen werden kann [80-83].

Aufgrund der unbefriedigenden bisherigen Therapieergebnisse stellten wir uns die Frage, ob die Prognose dieser Patientengruppe durch Fortentwicklung von Therapieverfahren verbessert werden kann.

Ein Schwerpunkt war dabei die Entwicklung einer Kombinations-Chemotherapie für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, mit der die Ergebnisse der Monotherapie mit Gemcitabin verbessert werden sollten. Ausgehend von eigenen kasuistischen Erfahrungen, wurde als Kombination die gleichzeitige Gabe von Gemcitabin, 5-Fluorouracil über 24 Stunden und Folin-säure gewählt und systematisch über Phase-I- und -II-Studien geprüft und in eine noch laufende Phase-III-Studie überführt. Weiterhin war zu überlegen, ob durch ein abgestuftes, stadienspezifisches Behandlungskonzept eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann. Die vorliegende Schrift faßt Untersuchungen bei Patienten mit operablen sowie mit lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinomen zusammen.

Stadienabhängige Therapieplanung:

Durch die zunehmende Anwendung von Gemcitabin-beinhaltenden Therapieschemata erhöhte sich auch in unserem Zentrum die Zahl von Patienten mit Pankreaskarzinomen, bei denen nach längerer Behandlungsdauer wieder eine progrediente Tumorerkrankung nachweisbar war. Diese Patienten befinden sich oftmals noch in gutem Allgemeinzustand. In der Regel wird die zytostatische Behandlung aufgrund des Therapieversagens beendet. Die weitere Behandlung erfolgt als beste supportive Therapie. Für diese Patientengruppe, die von der ersten Behandlung profitiert hat, ist ein Vorteil einer erneuten, alternativen zytostatischen Therapie mit dem Ziel der erneuten Stabilisierung der Erkrankung bislang nicht belegt.

Bei der Initialtherapie, aber auch für die Zweit- oder Drittlinienchemotherapie nach Progreß der Erkrankung unter einem Gemcitabin-beinhaltenden Therapieschema, ergaben sich folgende Fragen:

- Welches Chemotherapeutikum ist geeignet?
- Welche Applikationsform ist praktikabel?
- Zeigt ein Zytostatikum auch in der zweiten Behandlungslinie und der wöchentlichen Verabreichung antiproliferative Aktivität beim Pankreaskarzinom?
- Ist das Toxizitätsprofil einer wöchentlichen Therapie beim metastasierten Pankreaskarzinom vergleichbar gering wie bei den anderen Entitäten?
- Ist eine weitere zytostatische Therapie für die Patientengruppe hinsichtlich Toxizität akzeptabel und ambulant durchführbar?
- Kann eine erneute zytostatische Therapie bei zumindest einem Teil der Patienten eine meßbare Stabilisierung der Tumorerkrankung und damit eine Prognoseverbesserung nach sich ziehen?

Parallel wurden durch sukzessiven Aufbau eines Studienzentrums in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie die personellen und logistischen Voraussetzungen zur Durchführung der



oben beschriebenen Studien geschaffen und die Dokumentation und Verarbeitung der einlaufenden Daten gemäß GCP-Richtlinien sichergestellt.

Diese Infrastruktur erlaubte dann die Ausweitung der Studienaktivitäten mit dem Ziel, auch für die adjuvante Behandlung des radikal resezierten Pankreaskarzinoms sowie für die kombinierte Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Karzinoms neue klinische Untersuchungen durchzuführen.

Neben den klinischen Untersuchungen wurden experimentelle Untersuchungen zur Frage der Her2/neu-Expression an Pankreaskarzinom-Resektaten durchgeführt. Ferner werden erste Ergebnisse zum Nachweis von K-ras-Mutationen bei diesen Tumoren beschrieben.

Sämtliche Fragestellungen werden nacheinander, nach der im Inhaltsverzeichnis vorgegebenen Reihenfolge, dargelegt und getrennt diskutiert. In der Zusammenfassung am Anfang der Schrift werden die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen nochmals zusammenhängend dargestellt.

## 4 Projekte

### 4.1 Zytostatikakombinationstherapie zur Behandlung des Pankreaskarzinoms

#### Einleitung

Die Ansprechraten der üblichen konventionellen Radio- oder Chemotherapien bei der Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreas sind sehr schlecht [84-87]. Weniger als 15 % der neu diagnostizierten Erkrankten überleben länger als ein Jahr und weniger als 5 % sind noch nach fünf Jahren am Leben [88, 89]. Die meist angewandte Chemotherapie beim Pankreaskarzinom war die 5-Fluorouracil (5-FU)-Therapie mit und ohne Folinsäure. Ansprechraten wurden bisher selten über 20 % berichtet und dies zudem ohne eindeutigen Effekt auf die erkrankungsbegleitenden Symptome oder auf das Überleben [90-93]. Es wurden keine besseren Ergebnisse mit 5-FU-Kombinationen gegenüber der 5-FU-Monotherapie erzielt. Sie waren lediglich mit größeren Toxizitäten assoziiert [68, 94-96].

Das neuartige Nukleosidanalogen Gemcitabin (Gemzar®) hat vielversprechende Aktivität bei diesen Patienten gezeigt [80-82, 97]. In einer Phase-II-Studie mit 44 an fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten, zeigte die Therapie mit Gemcitabin nicht nur ein relativ hohes Einjahresüberleben (23 %), sondern auch einen positiven Effekt auf die tumorbegleitenden Symptome [80]. In einer weiteren Phase-II-Studie mit 63 Patienten, die an einem 5-FU-resistenten Pankreaskarzinom erkrankt waren, kam es bei 17 Patienten (27 %) zu einem klinischen Ansprechen mit einer mittleren Dauer von 14 Wochen [97]. Dieses legt nahe, daß es keine Kreuzresistenz zwischen 5-FU und Gemcitabin gibt. In einer randomisierten Studie konnte der Vorteil von Gemcitabin gegenüber 5-FU bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom gezeigt werden [82]. Patienten, die mit Gemcitabin behandelt wurden, hatten ein signifikant besseres klinisches Ansprechen (Messung des Schmerzes, funktionelle Beeinträchtigung und Gewichtsverlust) als Patienten, die mit 5-FU behandelt wurden (23,8 % vs. 4,8 %) [82]. Eine Stabilisierung der Erkrankung konnte bei 39 % (Gemitabin) bzw. 19 % (5-FU) der behandelten Patienten beobachtet werden. Das milde Toxizitätsprofil und die fehlenden Kreuzresistenzen mit 5-FU [82, 97] lassen Gemcitabin als optimalen Kombinationspartner zu der 5-FU-Therapie bei der Behandlung dieser Patienten erscheinen. Zudem wurden synergistische Effekte *in vitro* demonstriert [98]. Die Kombination von Gemcitabin und 5-FU zusammen mit Folinsäure eröffnet die Hoffnung, durch Folinsäure diese Synergie weiter zu unterstützen.

#### 4.1.1 Phase I: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure

##### **Phase-I-Studie: Kombinierte Chemotherapie mit Gemcitabin, Folinsäure und 5-Fluorouracil als 24-Stundeninfusion.**

Gemcitabin und 5-FU sind beide als Einzelsubstanzen bei der Behandlung von Pankreaskarzinomen aktiv. Das Toxizitätsprofil und die Wirkmechanismen von 5-FU überlappen nicht mit denen von Gemcitabin. Im Rahmen einer Phase-I-Studie wurde daher die Kombination von Gemcitabin mit 5-FU und Folinsäure in der ambulanten, palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht. Das Ziel war, die maximal tolerierte Dosis (MTD) von 5-FU als 24-Stundeninfusion in Kombination mit der etablierten Dosis von Gemcitabin sowie die dosislimitierende Toxizität zu bestimmen und Anhaltspunkte für die Effektivität dieser Kombination zu erhalten. Folinsäure wurde mit eingeschlossen, da berichtet wurde, daß es die Zytotoxizität von 5-FU *in vitro* als auch *in vivo* steigert sowie die Ansprechraten bei Patienten, die ein kolorektales Karzinom besaßen und mit 5-FU behandelt wurden, in Hinsicht auf eine verlängerte Überlebensdauer verbessert [99]. Dies konnte auch für die progressionsfreie Zeit gezeigt werden [100].

#### **Patienten und Methoden**

##### **Patienten**

Patienten mit inoperablem, histologisch oder zytologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem (Union Internationale Contre le Cancer Stadium III, T1 - 4, N1) oder metastasiertem (UICC Stadium IV, T1 - 4, N0 - 1, M1) Pankreasadenokarzinom wurden in dieser Studie eingeschlossen. Tumorläsionen mußten zweidimensional meßbar und mindestens 1 x 1 cm groß sein. Die Patienten waren chemo-naiv. Andere Einschlusskriterien waren: Alter  $\geq 18$  Jahre, Lebenserwartung  $\geq 12$  Wochen, Karnofsky-Index (KI)  $\geq 60$  % und eine ausreichende Knochenmarksreserve (Leukozyten  $\geq 3,5 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  und Hämoglobin  $\geq 80$  g/l). Eine schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung mußte von allen Patienten vorliegen. Patienten mit endokrinen Tumoren des Pankreas wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Metastasen im Zentralen Nervensystem sowie eine zweite maligne Erkrankung gehörten ebenso zu den Ausschlusskriterien wie inadäquate Leberfunktion, Schwangerschaft, aktive Infektionen oder andere schwerwiegende Begleiterkrankungen. Diese Studie erhielt die Zustimmung der Ethikkommission Charité, Campus Virchow-Klinikum.

## Chemotherapie und Dosiseskulation

Gemcitabin (Gemzar<sup>®</sup>, Eli Lilly und Co., Indianapolis, IN; 1000 mg/m<sup>2</sup>) wurde als 30-Minuten-Infusion gegeben, gefolgt von 200 mg/m<sup>2</sup> Folinsäure (Rescuvolin<sup>®</sup>; Medac, Hamburg, Deutschland) über 2 Stunden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 42tägigen Schemas. Tragbare, batteriebetriebene Pumpen (Walkmed<sup>™</sup> 300, LogoMed, Deutschland) wurden benutzt, um 5-FU als 24stündige kontinuierliche Infusion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 42tägigen Schemas zu verabreichen. Diese Abweichung von dem üblichen 28tägigen Schema hatte zum Ziel, die Exposition zum Wirkstoff zu erhöhen und gleichzeitig die Lebensqualität zu verbessern, indem die Patienten eine dreiwöchige Therapiepause (Tage 23 - 42) erhielten. Um die MTD dieser Kombination zu bestimmen, wurde die Dosis von 5-FU in 250 mg/m<sup>2</sup> Schritten eskaliert, mit einer Anfangsdosis von 1000 mg/m<sup>2</sup>, bis eine dosislimitierende Toxizität (DLT) erreicht wurde. Dosisregime sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, wobei Dosisstufe 0 750 mg/m<sup>2</sup> 5-FU, Dosisstufe I 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU und Dosisstufe II 1250 mg/m<sup>2</sup> 5-FU entspricht. Die MTD wurde als die Dosis festgelegt, bei der irgendeine nichthämatologische Toxizität WHO-Grad III oder IV (außer Übelkeit, Erbrechen oder Alopezie) oder irgendeine hämatologische Toxizität Grad IV auftrat. Die prophylaktische Gabe von Antiemetika (100mg Alizaprid, Vergentan<sup>®</sup>) war routinemäßig vorgesehen, ggf. wurde eskaliert.

**Tabelle 1 Dosiseskulation**

| Level | GEM mg/m <sup>2</sup> (30 min.) | FA mg/m <sup>2</sup> (2 Std.) | 5-FUa mg/m <sup>2</sup> (24 Std.) |
|-------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 0     | 1000                            | 200                           | 750                               |
| I     | 1000                            | 200                           | 1000                              |
| II    | 1000                            | 200                           | 1250                              |

<sup>a</sup> jede Dosiseskulation in 250 mg/m<sup>2</sup>-Schritten; GEM = Gemcitabin; FA = Folinsäure

## Patientenbeurteilung

Vor Einschluß in die Studie wurde bei allen Patienten ein Blutbild erstellt und eine Prothrombin-Zeit-Messung zur Abschätzung von Blutungsneigung bestimmt. Die Funktion der Leber und der Nieren wurden sowohl vor Studienbeginn als auch im Verlauf kontrolliert. Vor der Behandlung wurde der Karnofsky-Performance-Status beurteilt. Eine Tumormessung wurde mittels Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt.

Die Wirksamkeit wurde während der gesamten Dauer der Therapie anhand folgender Parameter beurteilt: eingeschränkte körperliche Untersuchung, wöchentliche Gewichtsmessung und Beurteilung der Leistungsfähigkeit. Zur Toxizitätsbeurteilung wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis von jeweils Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure erhalten hatten, ausgewertet. Analog der Eingangsuntersuchung wurde ein Blutbild vor Therapiebeginn erstellt. Blutchemie-

werte (Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin und Transaminasen) wurden beim Start eines jeden Zyklus bestimmt. Die Behandlung wurde bei Patienten eingestellt, bei denen unakzeptable Toxizitäten auftraten, ebenso auf Wunsch des Patienten bzw. des behandelnden Arztes. MRT- oder CT-Untersuchungen wurden zur Objektivierung des Therapieansprechens eingesetzt. Diese Messungen wurden alle sechs bis acht Wochen nach der anfänglichen Beurteilung durchgeführt. Das Ansprechen wurde nach den WHO-Kriterien bewertet. Zur Bewertung des Leistungsvermögens wurde der Karnofsky-Index [101] verwendet. Da dieser jedoch eine subjektive Größe ist, wurden diese Bewertungen durch zwei verschiedene von einander unabhängige Personen beurteilt, um die Voreingenommenheit des Beobachters zu minimieren. Traten Unterschiede in der Bewertung der Leistungsfähigkeit auf, wurde immer der niedrigere Wert genommen.

## Ergebnisse

Sechzehn Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen: sechs auf Dosisstufe 0, acht auf Dosisstufe I und zwei auf Dosisstufe II. Alle Behandlungen konnten ambulant verabreicht werden. Ein Patient hatte eine Erkrankung des UICC-Stadiums III, die anderen des UICC-Stadiums IV. Das mediane Alter war 59 Jahre (Bereich 51 - 66) und der mediane Karnofsky-Index 70 % (Bereich 60 – 80 %). Keiner dieser Patienten hatte zuvor eine Radiotherapie erhalten. Die Patientendaten zu Anfang der Studie sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Alle 16 Patienten konnten bezüglich der Toxizität, Wirksamkeit und der Zeit zum Progreß ausgewertet werden.

Die Anzahl der Behandlungszyklen, für jede Dosisstufe in Tabelle 3 zusammengefaßt, betrug im Mittel 3 (Bereich 1 - 6). Mit drei Patienten wurde in dieser Studie auf Dosisstufe I begonnen. Bei diesen Patienten traten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf und die 5-FU-Dosis konnte für die nächsten beiden Patienten auf Stufe II eskaliert werden. Der erste Patient erhielt fünf Zyklen dieser Therapie und entwickelte eine DLT mit einer Grad-III-Mucositis und einer Grad-III-Hepatotoxizität. Der zweite Patient erhielt drei Medikamentengaben im ersten Behandlungszyklus bevor die 5-FU-Dosis auf 75 % aufgrund einer Grad-III-Leukopenie reduziert wurde. Nach der dritten Dosis trat zusätzlich eine Grad-III-Thrombozytopenie und eine Grad-IV-Leukopenie auf. Dieser Patient starb aufgrund eines akuten hepatorenenalen Versagens, welches möglicherweise auf die Kombination von 5-FU und Gemcitabin zurückzuführen war. Aus diesem Grund wurden die folgenden fünf Patienten auf der Dosisstufe I in diese Studie eingeschlossen. Bei einem Patienten wurde eine Leukopenie WHO-Grad III und eine Grad-IV-Glutamat-Pyruvat-Transferase- (GPT), sowie eine Glutamat-Oxalacetat-Transferase- (GOT) und eine Grad-III-alkalische-Phosphatase-Erhöhung beobachtet. Ein zweiter Patient hatte eine Grad-III-Erhöhung von GPT und GOT. Die erhöhten Leber-Enzym-Werte konnten weder auf die Lebermetastasen

noch auf einen Progreß zurückgeführt werden. Daher wurden weitere Behandlungen auf der Dosisstufe 0 (5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>) fortgeführt, um das Risiko von Hepatotoxizität zu vermeiden. Insgesamt wurden sechs Patienten in die Dosisstufe 0 eingeschlossen. Bei drei Patienten trat eine Grad-III-Leukopenie auf. Einer dieser Patienten entwickelte zusätzlich eine Grad-III-Thrombozytopenie. Auf dieser Dosisstufe trat keine Hepatotoxizität auf. Somit wurde die MTD auf Dosisstufe I fixiert. Die dosislimitierende Toxizität war Hepatotoxizität.

**Tabelle 2 Patientenbasisdaten bei Studieneintritt**

|                                     | <i>n</i>     |
|-------------------------------------|--------------|
| Eingeschlossen                      | 16           |
| Evaluiert                           | 16           |
| Alter, Median (Bereich) Jahre       | 59 (51 – 66) |
| Männlich                            | 10           |
| Weiblich                            | 6            |
| Karnofsky-Index, Median (Bereich) % | 70 (60 – 80) |
| UICC-Stadium                        |              |
| III                                 | 1            |
| IV                                  | 15           |

**Tabelle 3 Verabreichten Behandlungszyklen für jeden Dosislevel**

|                  | Dosislevel     |    |    |
|------------------|----------------|----|----|
|                  | 0              | I  | II |
| Gesamt Patienten | 6 <sup>a</sup> | 8  | 2  |
| Gesamt Zyklen    | 37             | 21 | 6  |

<sup>a</sup> Insgesamt drei Patienten, ursprünglich im Dosislevel I aufgenommen, erhielten später eine Behandlung im Dosislevel 0.

**Tabelle 4 Gesamtzahl der Zyklen mit Toxizitäten WHO-Grad III und IV**

| Dosis-level | Gesamtzahl der Zyklen | Anzahl der Zyklen mit Toxizitäten nach WHO-Grad III und IV |                  |       |      |                    |
|-------------|-----------------------|--|------------------|-------|------|--------------------|
|             |                       | Leukopenie   | Thrombozytopenie | Leber | Mund | Übelkeit/Erbrechen |
| 0           | 37                    | 4/0  | 1/0              | 0/0   | 0/0  | 0/0                |
| I           | 21                    | 1/0  | 0/0              | 2/1   | 0/0  | 2/0                |
| II          | 6                     | 0/1  | 1/0              | 1/1   | 1/0  | 0/0                |

Zusammenfassend erhielten acht Patienten insgesamt 21 Zyklen der 5-FU-Dosis der Stufe I (84 Therapien). Von diesen wurden 10 Gemcitabin-Dosen und dreizehn 5-FU-Dosen um 25 % reduziert. Eine Gemcitabin-Dosis und vier 5-FU-Dosen wurden um 50 % reduziert. Vier Applika-

tionsverzögerungen waren notwendig. Neun Patienten erhielten 37 Zyklen (148 Therapien) auf der Dosisstufe 0. Drei dieser Patienten wurden vorher auf der 5-FU-Dosisstufe I behandelt. Sechs Gemcitabin- und drei 5-FU-Dosen wurden auf der Dosisstufe 0 um 25 % und acht 5-FU-Dosen um 50 % reduziert. Vierzehn Gemcitabin-Therapien und zwanzig 5-FU/Folinsäure-Therapien wurden ausgelassen, hauptsächlich aus Gründen prolongierter Myelosuppression.

### Wirksamkeit

Von den 16 Patienten, die in den drei verschiedenen 5-FU-Dosisstufen behandelt wurden, wurde bei einem Patienten, der anfangs auf der 5-FU-Dosisstufe I und anschließend nach zwei Zyklen auf der Dosisstufe 0 behandelt wurde, ein partielles Ansprechen beobachtet. Neun Patienten hatten eine stabile Erkrankung, die länger als drei Monate anhielt. Fünf Patienten hatten einen Progredienz. Ein Patient starb kurz nach Therapiebeginn therapieassoziiert (Tabelle 5). Vier Patienten mit einer stabilen Erkrankung (SD) wurden auf der Dosisstufe 0 behandelt. Zwei weitere Patienten mit SD wurden anfangs auf der 5-FU-Dosisstufe I für vier Zyklen und anschließend auf der Dosisstufe 0 behandelt. Die übrigen Patienten mit SD wurden auf der Dosisstufe I behandelt.

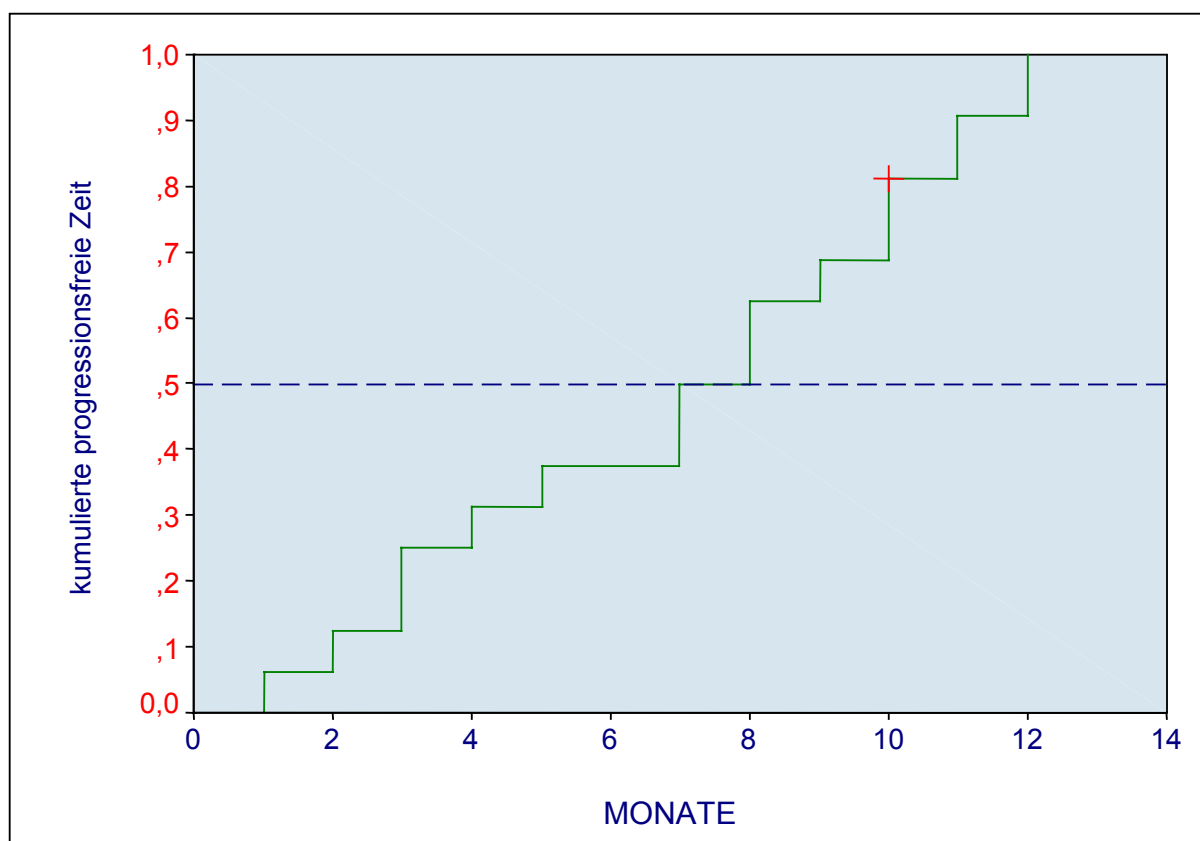
Der Karnofsky-Index verbesserte sich während der Behandlung bei 13 Patienten, blieb bei einem gleich und verschlechterte sich bei einem weiteren Patienten. Bei zwei Patienten, die beide ein SD zeigten, konnte sogar eine Verbesserung des Karnofsky-Index von anfangs 60 % auf 100 % innerhalb von vier Wochen Behandlung erzielt werden. Die Verbesserung des Allgemeinzustands hielt über 18 Wochen an. Fünf Patienten mit einem Anfangsindex von 70 % hatten eine Steigerung des Karnofsky-Index um mehr als 10 %. Der erreichte Wert hielt über zwei Zyklen an. Sechs weitere Patienten mit SD hatten eine Verbesserung um mehr als 10 % für mindestens vier Wochen. Vier Patienten, bei denen es zu einem Progredienz unter Gemcitabin-, 5-FU- und Folinsäure-Gabe kam, wurden zytostatisch weiterbehandelt.

**Tabelle 5 Gesamtansprechen**

| Ansprechen  | Anzahl Patienten |
|-------------|------------------|
| PR          | 1                |
| SD          | 9                |
| > 3 Monate  | 3                |
| > 6 Monate  | 4                |
| > 9 Monate  | 2                |
| Progredienz | 5                |
| Früher Tod  | 1                |

### Zeit zum Progreß

Die mittlere Zeit bis zum Progreß betrug bei allen Dosisstufen 31 Wochen (Bereich 5 - 50 Wochen). Zwei Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung, einer nach 40 Wochen. Der andere Patient hatte einen Progreß nach 41 Wochen, wurde dann mit Paclitaxel behandelt und lebte noch nach 84 Wochen. Die Kaplan-Meier-Analyse der progressionsfreien Zeit ist für alle Patienten in der Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreie Zeit (n=16 Patienten)**

### Diskussion

Gemcitabin ist in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom nützlich. Es besteht jedoch weiterhin enormer Bedarf für Verbesserungen bezüglich Ansprech- und Überlebensraten. Gemcitabin könnte eine größere Wirkung auf Ansprechen und Überleben bei Pankreaskarzinomen haben, wenn es in Kombination mit anderen Substanzen, die aktiv bei Pankreaskarzinomen sind, eingesetzt wird. Gemcitabin ist bereits in Kombination mit Cisplatin bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Pankreaskarzinom eingesetzt worden [102]. Erste Ergebnisse waren vielversprechend. Die Kombination von 5-FU und Folinsäure wurde ebenfalls in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eingesetzt. Hier konnte ebenso ein Ansprechen und eine verlängerte Überlebensdauer erzielt werden [92].



Diese Studie wurde konzipiert, um die Durchführbarkeit, die maximal tolerable Dosis, die dosislimitierende Toxizitäten und einen ersten Anhalt für Wirksamkeit von 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Gemcitabin zu bestimmen. Das Ziel war eine Dosisfindung in palliativer Hinsicht bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom, ohne deren Lebensqualität maßgeblich zu beeinträchtigen. Die MTD von 5-FU wurde bei dosislimitierender Hepatotoxizität mit 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU festgelegt. Die Kombination von Gemcitabin mit 5-FU und Folinsäure wurde auch von Patienten mit weit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium gut vertragen. Diese Patienten wurden ausschließlich nach den Ein- und Ausschlußkriterien selektioniert. Ein Patient mit partiellem Ansprechen und neun Patienten mit stabiler Erkrankung wurden beobachtet. Der hohe Anteil an Patienten mit stabiler Erkrankung war ermutigend, da diese letztlich ohne Therapie einen schlechteren Verlauf zu erwarten hatten. Die mittlere Zeit bis zum Progreß für alle Patienten, die mit Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure (GFF) behandelt wurden, lag bei 31 Wochen (7,7 Monate). Dieses Ergebnis weist auf eine Verbesserung zur Gemcitabin-Monotherapie, aber auch zur alleinigen Kombination mit hochdosiertem 5-FU und Folinsäure hin [92]. In Studien, in denen Gemcitabin als einziger Wirkstoff zur Behandlung des Pankreaskarzinoms verwendet wurde, betrug die mittlere Zeit bis zum Progreß 2,33 Monate [82] und 2,5 Monate bei Patienten mit einem schlechtem Performance-Status, die trotz Behandlung mit 5-FU einen Progreß hatten [97]. Dies legt den Schluß nahe, daß die Kombination GFF die progressionsfreie Zeit, auch bei Patienten im Stadium IV der Erkrankung, über die mit Gemcitabin erreichte hinaus verlängern könnte.

Entscheidend ist, daß die Zeit bis zum Progreß in dieser Untersuchung nicht zu Lasten der Toxizität bei den Patienten erreicht wurde, da die palliative Behandlung der Symptome mit ihrer Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten mit einer fortgeschrittenen unheilbaren Erkrankung für die durchgeführte Dosisfindung hohe Priorität hatte. Obwohl in dieser Studie die Lebensqualität nicht systematisiert erfaßt wurde, wurde das Wohlbefinden des Patienten durch seine Leistungsfähigkeit beurteilt. Die Mehrheit der Patienten (13 von 16) in dieser Untersuchung zeigten nach kurzer Zeit eine Verbesserung des Karnofsky-Index, der länger als zwei Zyklen anhielt, mit einer Verbesserung von 60 auf 100 % (zwei Patienten) bzw. von 70 auf 100 % (fünf Patienten) und eine weniger deutliche, aber subjektiv von den Patienten selbst berichtete Verbesserung bei sechs weiteren Patienten. Dies ist deshalb von besonderem Interesse, da es eines der Ziele dieser Studie war, die Wirksamkeit der Kombination von Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure zu untersuchen, ohne die Lebensqualität der Patienten nachteilig zu beeinflussen.

Hämatologische Toxizitäten WHO-Grad III und IV hatten keine klinische Relevanz bei Patien-

ten, die mit niedrigeren Dosen von 5-FU (750 und 1000 mg/m<sup>2</sup>) behandelt wurden. Nichthämato-logische Toxizitäten waren bei allen Dosisstufen selten. Es gab nur einen Fall von Grad-III-Übelkeit und -Erbrechen. Bei einem Patienten wurde eine Alopecie WHO-Grad I beobachtet. Hepatotoxizität war die dosislimitierende Toxizität in dieser Patientenpopulation. Es muß betont werden, daß 15 der 16 Patienten zu Studienbeginn Lebermetastasen hatten, die diese Patientenpopulation im Vergleich zu anderen anfälliger für medikamenteninduzierte Hepatotoxizitäten macht. Beide Patienten aus der Dosisstufe II und zwei von fünf Patienten aus der Dosisstufe I zeigten eine deutliche Erhöhungen der hepatischen Enzyme, die nicht mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden konnten. Ein Patient verstarb im hepatore-nalen Syndrom. Aufgrund des sich darstellenden Toxizitätsmusters wurde eine Dosis für die weitere Evaluation von GFF empfohlen, die auch für Patienten im hohen Alter und bei fortge-schrittenem Erkrankungsstadium eine sichere therapeutische Ausgangsbasis bietet, entspre-chend 750 mg/m<sup>2</sup> über 24 Stunden 5-FU.

Verschiedene Phase-I- und Phase-II-Studien zur Behandlung von Pankreaskarzinomen mit Gemcitabin in Kombination mit 5-FU, mit bzw. ohne Folinsäure, sind begonnen worden [103-107]. Inzwischen konnten komplette und partielle Remissionen sowie ein medianes Überleben im Bereich von 4,1 bis 13 Monaten an kleinen Studienpopulationen beobachtet werden. Die Kombination von Gemcitabin und 5-FU wurde im allgemeinen gut vertragen mit minimaler Myelosuppression und symptomatischer Toxizität. Diese Beobachtungen stimmen gut mit denen dieser Untersuchung überein.

Die vielversprechenden Ergebnisse, die in dieser Phase-I-Studie beobachtet wurden, eröffneten den weiteren Weg für eine Phase-II-Studie, bei der 1000 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin, 750 mg/m<sup>2</sup> 5-FU (24h) und 200 mg/m<sup>2</sup> Folinsäure wöchentlich über vier von sechs Wochen bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom gegeben werden sollten.

#### **4.1.2 Phase II: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure**

**Phase-II-Studie: Kombinierte Chemotherapie mit Gemcitabin, Folinsäure und 5-Fluorouracil als 24-Stundeninfusion.**

Das Ziel dieser Studie war, die Ergebnisse der oben dargestellten Phase-I-Studie [108] weiter-zuverfolgen und die Effizienz sowie das Toxizitätsprofil der wöchentlichen Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>, 30 Minuten) in Kombination mit Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup>, 120 Minuten) und konti-nuierlicher 24-Stunden-Infusion mit 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup>) an einem größeren Patientenkollektiv weiter zu untersuchen.

#### **Patienten und Methoden**

### Patienten Einschußkriterien

Patienten konnten in diese multizentrische Studie eingebracht werden, wenn sie folgende Kriterien erfüllten: Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Union Internationale Contre le Cancer, UICC 1997, Stadium IVa, T<sub>1-4</sub>, N<sub>0/1</sub>, M<sub>0</sub>) oder metastasierten Pankreaskarzinoms (UICC Stadium IVb, T<sub>1-4</sub>, N<sub>0/1</sub>, M<sub>1</sub>), welches weder einer Operation noch einer Radiotherapie zugeführt wurde. Weitere Voraussetzungen waren: Tumorkläsionen, die in der zweidimensionalen Messung eine minimale Größe von 1 cm x 1 cm aufwiesen; Chemonaivität; Alter  $\geq$  18 Jahre mit einer Lebenserwartung von  $\geq$  12 Wochen; Karnofsky-Index (KI) von  $\geq$  60 % und einer ausreichenden Knochenmarkreserve (Leukozyten  $\geq$  3,5 x 10<sup>9</sup>/l; Thrombozyten  $\geq$  100 x 10<sup>9</sup>/l und Hämoglobin  $\geq$  80 g/l). Eine schriftliche Einwilligung lag von allen Patienten vor. Patienten mit endokrinen Pankreastumoren führten bei dieser Studie genauso zum Ausschluß, wie Metastasen im zentralen Nervensystem oder ein Zweitmalignom anamnestisch. Weitere Ausschlußkriterien waren eine inadäquate Leberfunktion, Schwangerschaft, eine aktive Infektion oder andere schwerwiegende Begleiterkrankungen. Diese Studie wurde durch das lokale Ethikkomitee zertifiziert.

### Behandlung

Vor Einschluß in die Studie wurde bei allen Patienten ein Blutbild erstellt und eine Prothrombin-Zeit-Messung zur Abschätzung von Blutungsneigung bestimmt. Die Funktion der Leber und der Nieren wurden sowohl vor Studienbeginn als auch im Verlauf kontrolliert. Vor der Behandlung wurde der Karnofsky-Performance-Status beurteilt. Eine zweidimensionale Tumormessung wurde mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) durchgeführt.

Gemcitabin (Gemzar® Eli Lilly and Company, USA, 1000 mg/m<sup>2</sup>) wurde in 30 Minuten infundiert, gefolgt von 200 mg/m<sup>2</sup> Folinsäure (Rescuvolin®, Medac, Deutschland) über 2 Stunden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 bei einem 42tägigen Schema. Über eine portable elektrische Pumpe (Walkmed™ 300) wurde 5-FU (Medac, Deutschland) 750 mg/m<sup>2</sup> als kontinuierliche 24-Stunden-Infusion an Tag 1, 8, 15, und 22 in dem 42tägigen Therapieplan gegeben. Diese Abweichung von dem üblichen 28-Tage-Schema von Gemcitabin wurde in der Phase I entwickelt, um die Exposition mit dem Wirkstoff zu erhöhen und gleichzeitig eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine 3wöchige Therapiepause (Tag 23 - 42) zu erreichen, ganz im Sinne einer palliativen Therapie. Die Therapie sollte bis zu einer Progression der Tumorerkrankung durchgeführt werden.

### Patienteneinschätzung und Bewertung des Ansprechens

Der Erfolg unter Therapie wurde durch eine limitierte Anzahl von Untersuchungen (wöchentliche Untersuchungen des Gewichtes der Patienten und Bestimmung des Karnofsky-Index sowie in festgesetzten Abständen schnittbildgebende Verfahren) überwacht. Alle Patienten, welche zumindest eine Dosis Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure erhielten, wurden zur Beurteilung von Effizienz und Sicherheit herangezogen. An jedem Behandlungstag erfolgte eine Blutbildbestimmung, und vor jedem Zyklus wurden laborchemisch Leber- und Nierenfunktion überwacht. Eine Reduktion der Gemcitabin- und der 5-FU-Dosis wurde nach den Vorgaben der „World Health Organisation“ (WHO) bezüglich der hämatologischen und den nichthämatologischen Toxizitäten durchgeführt. Im Falle einer Thrombozytopenie WHO-Grad II und einer Leukopenie WHO-Grad III wurde die Dosis beider Zytostatika, Gemcitabin und 5-FU, um 25 % reduziert. Bei nichthämatologischer Toxizität WHO-Grad III (außer Nausea, Emesis und Alopezie) erfolgten Dosisverminderungen beider Zytostatika um 50 %. Die Therapie wurde abgebrochen, wenn mit ihr Toxizitäten WHO-Grad III und IV verbunden waren, und wenn Patient oder Prüfarzt dies wünschten. CT oder MRT wurden benutzt, um das Ansprechen auf die Therapie nach WHO-Kriterien zu definieren. Die Messungen erfolgten alle sechs bis acht Wochen nach der ersten Bestimmung.

### **Endpunkte und Statistik der Zwischenauswertung**

Das primäre Ziel dieser Studie war die Ermittlung der progressionsfreien Zeit. Weitere Ziele waren die Erfassung von Toxizitäten, Ansprechrate und Gesamtüberleben. Ansprechdauer und Überleben wurde mittels Kaplan-Meier Abschätzung beschrieben [108]. Daten aus der Literatur [82] zeigen eine mittlere Ansprechdauer für eine Gemcitabin-Monotherapie von ca. drei Monaten. Basierend auf unsere Daten aus der Phase-I-Studie erwarteten wir keine signifikante Erhöhung der Ansprechrate, jedoch galt es die Hypothese zu überprüfen, ob mehr als 75 % der Patienten 3 Monate nach Beginn der Therapie progressionsfrei blieben. Mittels Eingruppen- $\chi^2$ -Test mit zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,050, einer Power von 90 %, um einen Unterschied zwischen der Null-Hypothese  $\pi_0$  von 0,500 und der Alternativ-Hypothese  $\pi_A$  von 0,750 ergab sich eine Fallzahl von 38 auswertbaren Patienten.

### **Ergebnisse der Zwischenauswertung**

Es wurden zunächst 38 Patienten an 8 deutschen Zentren rekrutiert. Die Ausgangsdaten dieser Patienten sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Jeder dieser 38 Patienten hatte eine Stadium-IV-Erkrankung, wobei 31 der 38 metastasiert waren. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre (Bereich von 34 - 70 Jahren). Keiner dieser Patienten hatte im Vorfeld eine Chemo- oder Radiotherapie erhalten. Alle 38 Patienten wurden hinsichtlich Ansprechrate, Toxizität und Ansprechdauer ausgewertet. Die mittlere Anzahl der verabreichten Zyklen pro Patient betrug 3 (Bereich 1 - 12) und die Gesamtzahl der Zyklen betrug 143. Achtundachtzig Prozent (506 von 572) der geplanten

Zytostatikadosen wurden verabreicht. Es kam bei 9 Patienten zu 26 Dosisreduktionen (4,5 %) und bei 16 Patienten zu 26 zusätzlichen Therapiepausen (6,8 %). Ursächlich für die Therapiepausen waren lediglich 6 der 15 Pausen bei den 16 Patienten auf Grund der Toxizität (Hepato-toxizität WHO-Grad III in 2 Patienten und kombiniert mit hämatotoxischen Nebenwirkungen, Thrombozytopenie WHO-Grad III und Leukopenie WHO-Grad IV in 4 Patienten). Die meisten der Therapiepausen (24 bei 10 Patienten) gingen auf Patientenverlangen (Urlaubsverlängerung) zurück. Weitere Gründe waren Probleme mit dem „stent“ (3 Patienten) oder dem „port“ (2 Patienten). Das Auftreten von Toxizitäten WHO-Grad III und IV war gering (Tabelle 7). Bei keinem Patienten mußte die Therapie wegen der therapieassoziierten Komplikationen beendet werden.

**Tabelle 6 Patientenbasisdaten bei Studieneintritt**

|  | <i>n</i>     |
|--|--------------|
| Eingeschlossen                                 | 38           |
| Evaluiert                                      | 38           |
| Altersdurchschnitt (Bereich) Jahre             | 60 (34 – 70) |
| Männlich                                       | 25           |
| Weiblich                                       | 13           |
| Durchschnittlicher Karnofsky-Index (Bereich) % | 70 (60 – 80) |
| Disease stage UICC 1997                        |              |
| IVa  | 7            |
| IVb <sup>a</sup>                               | 31           |

<sup>a</sup> 27 Patienten mit Lebermetastasen; 1 Patient mit Hals- und Lebermetastasen, 2 Patienten mit beidseitigen Lungenmetastasen, 1 Patient mit Leber- und Lungenmetastasen.

**Tabelle 7 Gesamtzahl der Behandlungs-Zyklen mit Toxizitäten**

|                    | Toxizität WHO-Grad III,<br>Anzahl der Zyklen | Toxizität WHO-Grad IV<br>Anzahl der Zyklen |
|--------------------|--|--|
| Hb                 | 2  | 0  |
| Leukopenie         | 5  | 0  |
| Thrombozytopenie   | 2  | 1 <sup>a</sup>                             |
| AST/ALT            | 2  | 0  |
| Bilirubin          | 2  | 1 <sup>a</sup>                             |
| AP                 | 4  | 0  |
| Kreatinin          | 0  | 0  |
| Mund               | 0  | 0  |
| Übelkeit/Erbrechen | 0  | 0  |

WHO-Grad III und IV (Anzahl der verabreichten Zyklen = 143) <sup>a</sup> Derselbe Patient mit Cholangitis und Stent-Occlusion

## Wirksamkeit

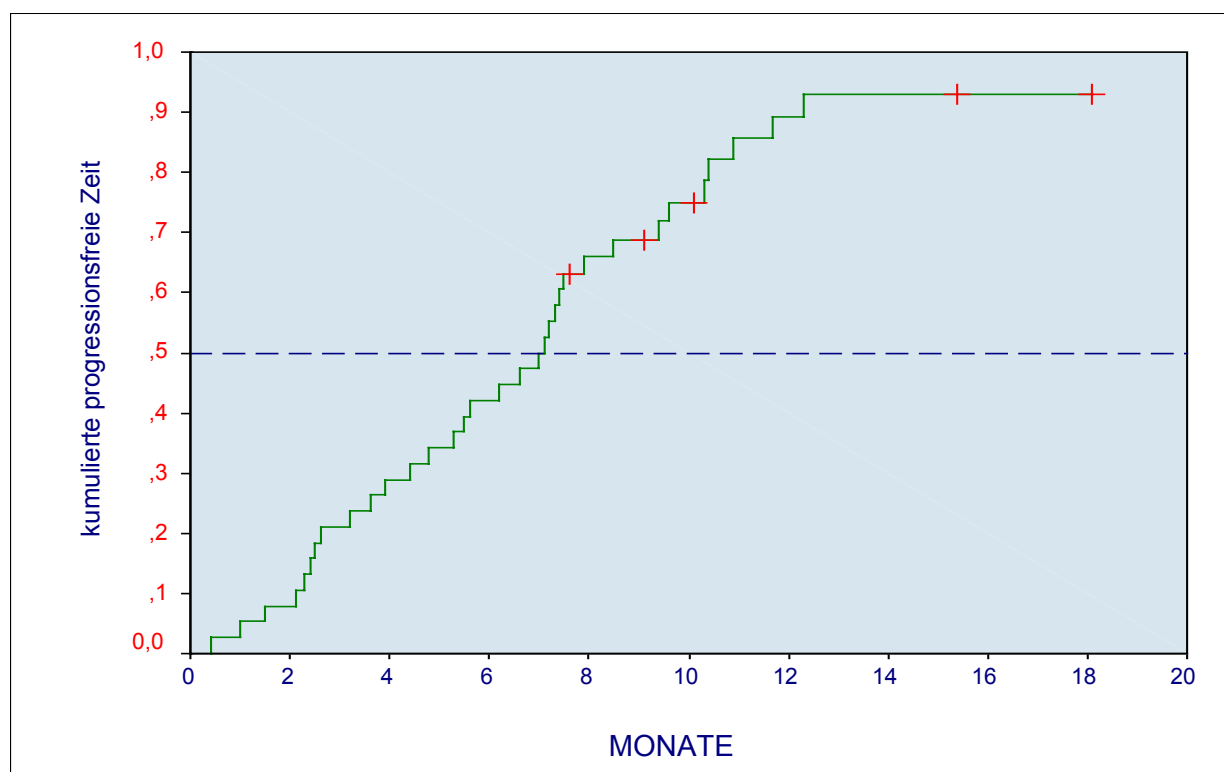
Es gab keine komplette Remission in dieser Studie. Jedoch zeigten zwei Patienten (5 %) eine partielle Remission über acht bzw. dreieinhalb Monaten beginnend nach dem zweiten Zyklus. Eine Stabilisierung der Erkrankung wurde bei 34 von 38 Patienten (89 %) erzielt (Tabelle 8). Diese wurden im Mittel mit 3 Zyklen (Bereich von 2 bis 12) therapiert. Es wurden zwei frühzeitige Tode erfaßt, welche zwei bzw. vier Wochen nach Therapiebeginn bei Progression der Erkrankung eintraten. Die mittlere Zeit bis zur Progression war 7,1 Monate (0,4 bis 18,1+; 95 % Confidence Intervall (95 % CI): 5,3 bis 7,9) für alle Patienten. Insgesamt hatten 8 der 38 (21 %) Patienten einen Progreß innerhalb der ersten 3 Monate, 16 der 38 (42 %) hatten einen Progreß innerhalb der ersten 6 Monate und 27 der 38 (71 %) hatten einen Progreß innerhalb der ersten 9 Monate (Tabelle 8 und Abbildung 2). Drei Patienten hatten ein progressionsfreies Intervall von über 12 Monaten (12,25, 15,5+, 18,1+). Zusammengefaßt überlebten 12 der 38 Patienten (32 %) länger als 12 Monate. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 9,3 Monaten (0,5 bis 26,5; 95 % CI: 7,3 bis 13,0) (Abbildung 3).

Bis auf neun Patienten haben alle anderen (79 %) eine Verbesserung ihres Karnofsky-Performance-Status von mehr als vier Wochen erfahren. Bei sechs Patienten blieb der Karnofsky-Index stabil und bei einem Patienten kam es zu einer Verschlechterung von 70 % auf 60 %. Bei zwei Patienten trat der Tod innerhalb der ersten 4 Wochen ein. Beide hatten zu Beginn der Studie einen Karnofsky-Index von 60 % gehabt.

**Tabelle 8      Ansprechen und Zeit bis zum Progreß**

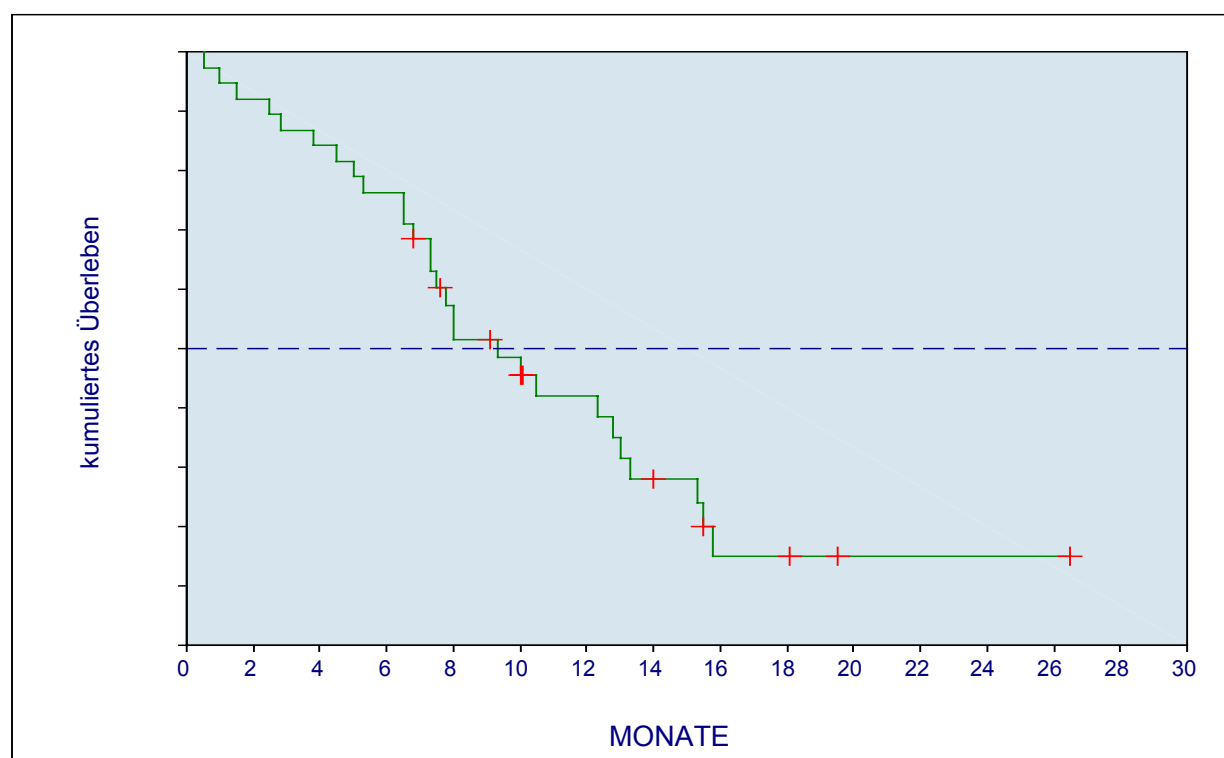
| Ansprechen                          | Anzahl der Patienten  |
|-------------------------------------|-----------------------|
| PR                                  | 2 (32 und 18 Wochen)  |
| SD                                  | 34                    |
| > 1 - 3 Monate                      | 6                     |
| > 3 - 6 Monate                      | 8                     |
| > 6 - 9 Monate                      | 10 (1 +) <sup>a</sup> |
| > 9 - 12 Monate                     | 8 (2 +)               |
| > 12 - 15 Monate                    | 0                     |
| > 15 Monate                         | 2 (2 +)               |
| Progreß und früher Tod (< 4 Wochen) | 2                     |

<sup>a</sup> Die Zeichen in Klammern kennzeichnen die Patienten, welche keinen Progreß hatten



**Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreie Zeit**

N= 38 Patienten; Median: 7,0 (95 % CI: 5,5 - 8,5) Monate;



**Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Überlebenswahrscheinlichkeit**

N= 38 Patienten; Median: 9,3 (95 % CI: 6,4 -12,2) Monate;

**Interim-Analyse Phase II:**

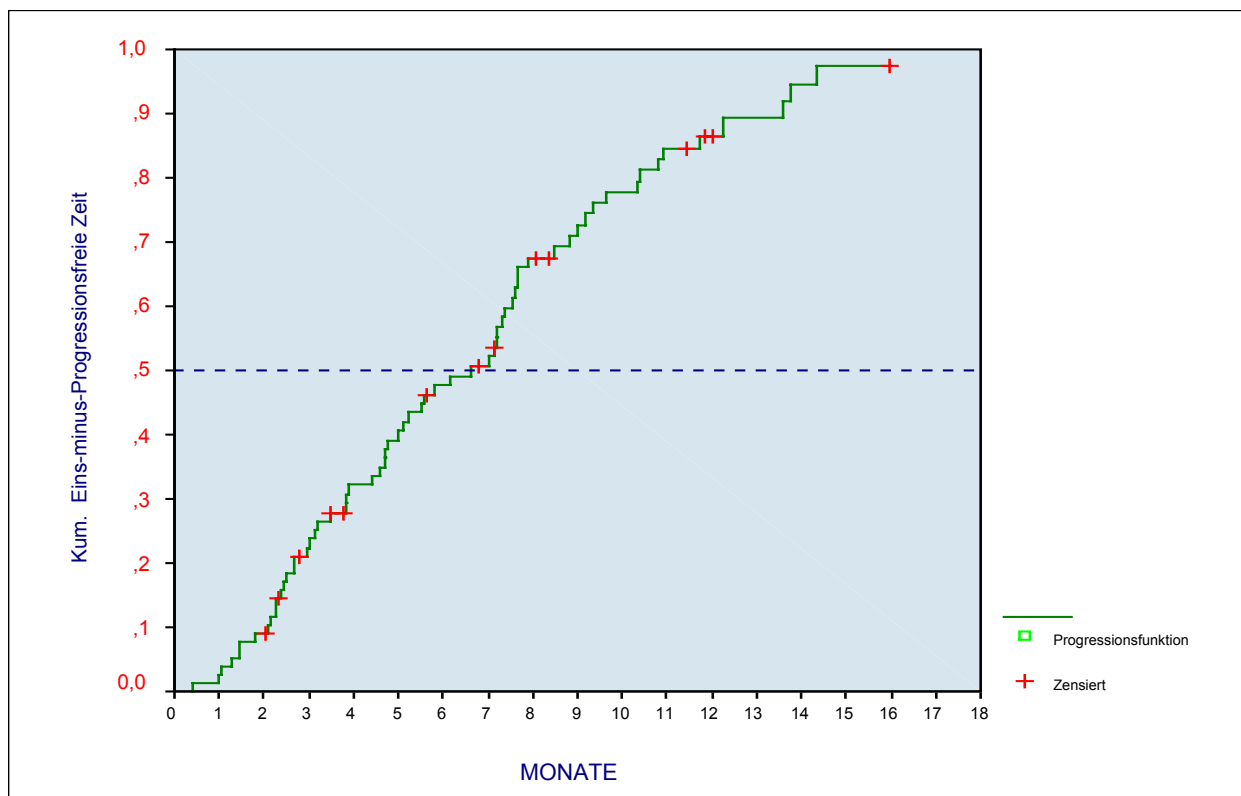
Im weiteren wurden, unter Beteiligung von 29 Zentren, insgesamt 77 Patienten in die Phase-II-Studie eingeschlossen. Ziel dieser Interim-Analyse war eine Sicherung der statistischen Grundlagen für eine randomisierte Studie zu erhalten.

**Tabelle 9      Patientenbasisdaten bei Studieneintritt**

|                                    | <i>n</i>     |
|------------------------------------|--------------|
| Evaluiert                          | 77           |
| Altersdurchschnitt (Bereich) Jahre | 61 (30 – 80) |
| Männlich                           | 52           |
| Weiblich                           | 25           |
| Erkrankungsstadium (UICC 1997)     |              |
| IVa                                | 17           |
| IVb                                | 60           |

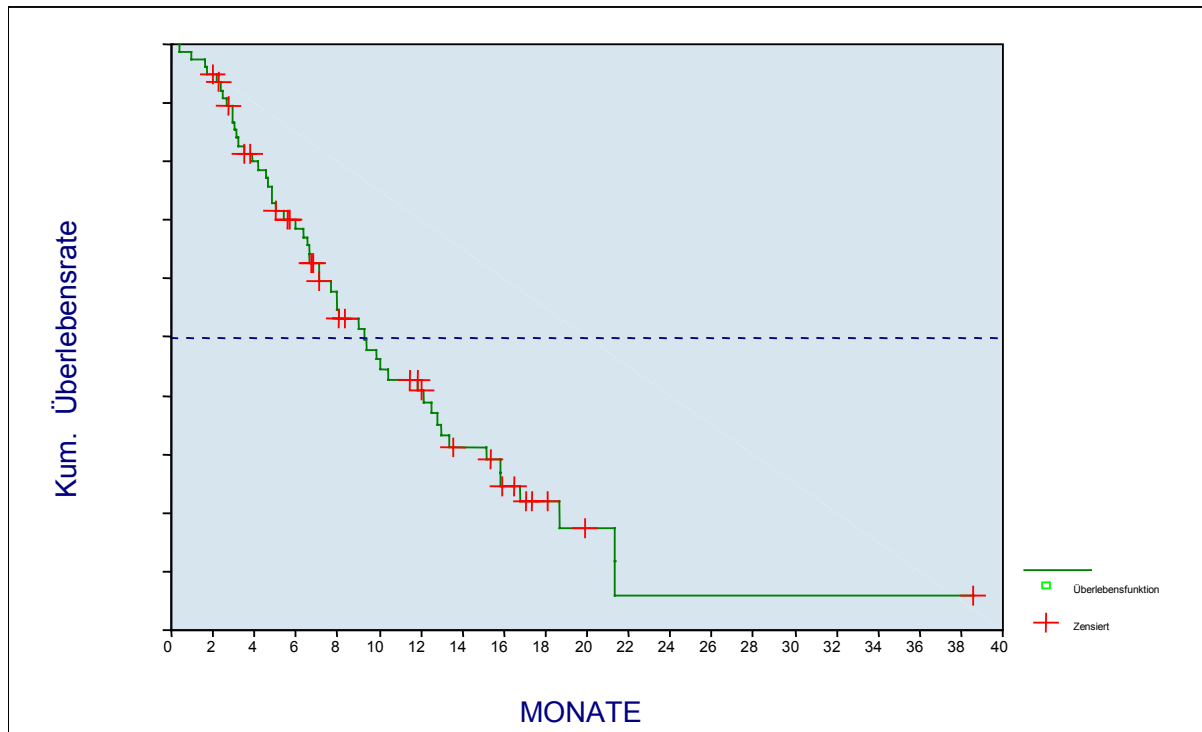
Zum Zeitpunkt dieser Zwischenauswertung (10/2000) konnte bei einem Patienten eine komplette Remission und bei 9 Patienten eine partielle Remissionen dokumentiert werden. Das progressionsfreie Intervall lag bei 77 Patienten bei 6,7 Monaten mit einem 95 % Confidence-Intervall (95 % CI) zwischen 4,8 und 8,4 Monaten. Nach einem Jahr waren noch 13,5 % der Patienten progressionsfrei. Das mediane Überleben lag bei dieser höheren Patientenzahl ebenfalls bei 9,3 Monaten, wobei die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit auf 41 % anstieg. Es gab keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen unter bzw. über 60 Jahre bei Therapiebeginn. Während die 38 Patienten unter 60 Jahren ein medianes Überleben von 8,1 Monaten zeigten, lag dies bei den über 60jährigen Patienten bei 9,4 Monaten. Es stellt sich somit für die Parameter progressionsfreie Zeit, aber auch für die Überlebensdaten, eine Stabilisierung der Zielparameter im Vergleich zur ersten Auswertung, mit den oben angeführten statistischen Endpunkten, heraus.





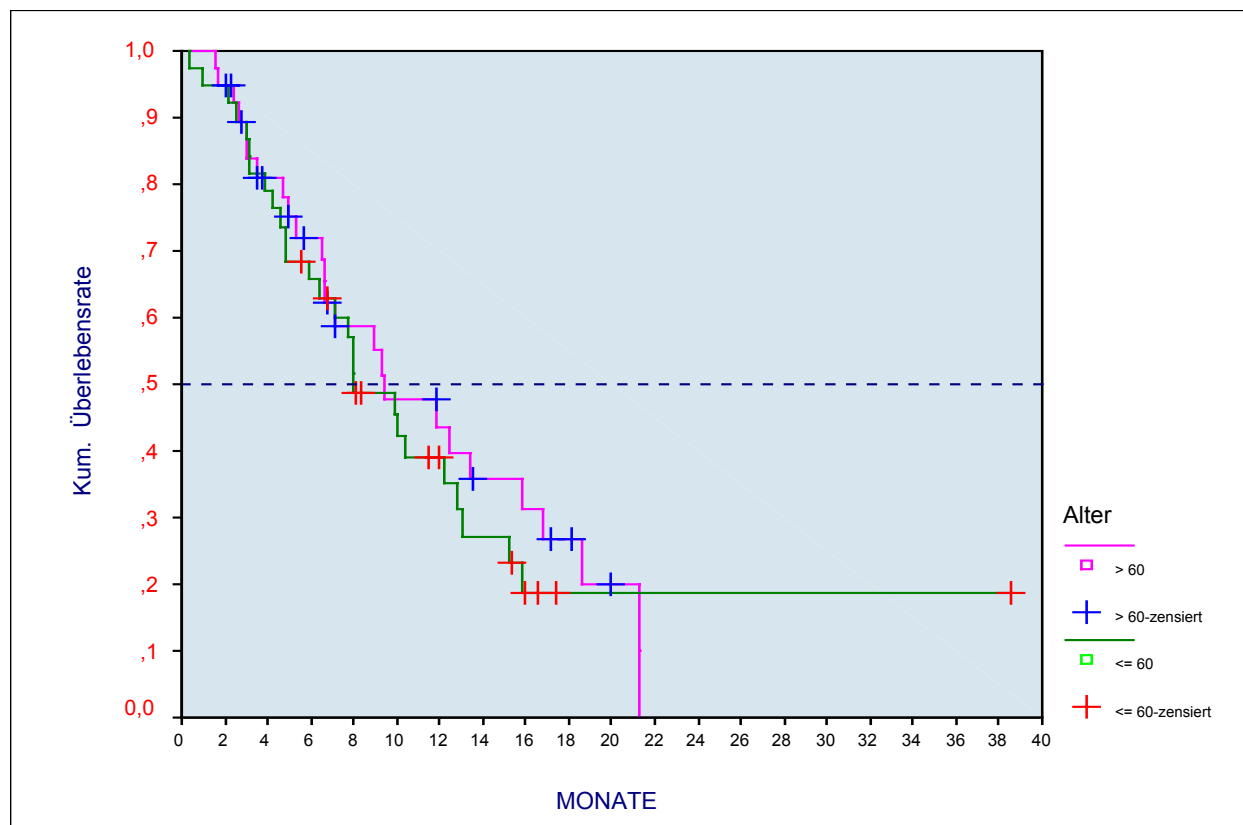
**Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreie Zeit (n=77 Patienten)**

N= 77; zensiert: 14 (18,8 %); Median: 6,64 (95 % CI: (4,8 - 8,48) Monate; 1-Jahresrate: 13,5 %;



**Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Überlebenswahrscheinlichkeit (n=77 Patienten)**

N= 77 Patienten; zensiert = 25 Patienten (32,5 %); Ereignisse = 52 (67,5 %); Median: 9,25 (95 % CI (7,2; 11,3) Monate; Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 41 %



**Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Alter**

38 Patienten (≤60 Jahre), 39 Patienten (>60 Jahre); Überleben Median: 8,1 Monate(≤60 Jahre), 9,4 Monate(>60 Monate); Ereignisse: 27(≤60), 25(>60), zensiert: 11(≤60), 14(>60);

## Diskussion

Gemcitabin hat eine nachgewiesene Aktivität bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms mit einem bedeutenden Effekt auf die krankheitsbezogenen Symptome, der als „clinical benefit response“, in die Literatur einging und letztlich zur Zulassung der Substanz führte. In den ersten Studien zeigten die Ansprechrate und das mediane Überleben [80, 82, 97] bessere Werte als für andere Therapeutika, jedoch ohne einen gravierenden Abstand. Lediglich das Einjahresüberleben war mit 15 bis 20 % deutlich günstiger als unter alleiniger 5-FU-Therapie (ca. 5 - 10 %) berichtet. Diese Vorteile führten zu einer schnellen weltweiten Etablierung als Standardtherapie beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

Neuere Hinweise lassen die Vermutung zu, daß Gemcitabin in Kombination mit anderen, beim Pankreaskarzinom mäßig aktiven Substanzen, einen Einfluß auf das Ansprechen und das Überleben bei diesen Patienten hat. In die Phase-II-Studie wurden Patienten, die bedingt durch ihr fortgeschrittenes Erkrankungsstadium eine sehr schlechte Prognose hatten (31 der 38 Patienten mit UICC-Stadium IVb), mit einer neuen, in der vorgestellten Phase-I-Studie entwickelten, effektiven und mit wenig Toxizitäten verbundene Kombination aus Gemcitabin mit 5-FU (24h)-Folinsäure behandelt. Durch die Schwierigkeit der radiologischen Dokumentation von kom-

pletten und partiellen Remissionen und das Wissen, daß dem Gemcitabin keine kurative Rolle bei diesen Patienten zukommt, wurde die Ansprechdauer als aussagekräftigster Endpunkt der Studie gewählt. Dennoch konnte bei zwei Patienten eine partielle Remission nachgewiesen werden und 34 hatten eine Stabilisierung der Erkrankung. Die mittlere Ansprechdauer war 7,1 Monate gegenüber 3,1 Monaten bei der Gemcitabin Monotherapie [82]. 79 % der Patienten in dieser Studie zeigten in den ersten drei Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung, und mehr als 80 % zeigten eine Stabilisierung oder eine Verbesserung ihres Karnofsky-Index. Des weiteren war das Toxizitätsprofil so mild, daß bei keinem Patienten wegen Toxizität die Therapie abgebrochen werden mußte. Das mittlere Gesamtüberleben war 9,3 Monate (Bereich von 0,5 – 26,5 Monate). Insgesamt waren 32 % der Patienten nach einem Jahr noch am Leben.

Bei einer Fallzahl von 77 Patienten konnten diese Ergebnisse weiter bestätigt werden, wobei die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei überwiegend metastasierten Patienten auf 40,5 % anstieg. Hingegen erreichten in einer randomisierten Studie diese Zeitspanne nur 18 % (Gemcitabin Monotherapie) bzw. 2 % (5-FU-Therapie) der Patienten [82]. Mit der Kombination von 5-FU/Folinsäure wurde bei 17 % ein Einjahresüberleben registriert [92]. Diese Beobachtungen sind konform zu inzwischen vorliegenden Ergebnissen aus anderen, deutlich kleineren Studien mit Gemcitabin in Kombination mit 5-FU mit und ohne Folinsäure, in denen Voll- und Teilremissionen und eine große Anzahl von Stabilisierungen der Erkrankung erzielt wurden. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit dieser Studien war im Bereich von 5,5 bis 13 Monaten [103, 105-112]. Somit liegt nahe, daß die Kombination von Gemcitabin und 5-FU mit oder ohne Folinsäure hinsichtlich Stabilisierung und Überleben beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom aktiv ist und wirksamer sein könnte als eine Gemcitabin-Monotherapie.

Für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gab es beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom Hinweise für eine Effizienzsteigerung gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin auf Grund der Ansprechraten, die im Bereich von 11,5 % bis 36,4 % lagen [113-115]. Allerdings konnten nur in einer Untersuchung vergleichbare Ergebnisse bei der Verbesserung des „clinical benefit response“ (CBR) gezeigt werden [115]. Das mittlere Überleben lag zwischen 7,4 und 8,3 Monaten [113, 114]. Dieses entspricht den Ergebnissen, die auch mit der Kombination 5-FU-Folinsäure berichtet werden. Alle Patienten in diesen Studien mit Cisplatin und Gemcitabin benötigten eine Hydrierung, und die Therapie war begleitet von deutlichen Hämatotoxizitäten, Nephrotoxizitäten und Alopezie. Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel (Taxotere) ergab Ansprechraten von 7,4 % - 33 % [116-118], aber auch hier wurden schwerwiegende, insbesondere Hämatotoxizitäten beobachtet. Das mittlere Überleben betrug in einer Studie sieben Monate [118]. Die Kombination Gemcitabin/Epirubicin resultierte in Ansprechraten im Bereich von 19 % bis zu 25 % und CBR von 40 % - 45 %, jedoch wieder begleitet mit starken Hämato-

toxizitäten [119, 120]. Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin, Epirubicin und Taxotere resultierte zwar in höhere Ansprechraten, aber zu Lasten hoher Toxizitäten, ohne deutliche Lebensverlängerung.

Zusammenfassend konnte für das untersuchte Kombinationsregime ein gleichwertiger wahrscheinlicher Überlebensvorteil beobachtet werden, welcher mit weniger Toxizitäten verbunden war als bei anderen Kombinationsregimen. Dosisreduktionen und Therapiepausen waren sehr selten in dieser Studie mit 88 % der geplanten Zytostatikadosis. Es gab keine vom Patienten gewünschten Abbrüche. Der „clinical benefit response“, durch Burris [79] eingeführt, wurde bei diesen Patienten nicht prospektiv ermittelt. Alle Patienten, die diese Kombination von Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure erhielten, konnten ambulant geführt werden. Das Maß an Fatigue war gering, und es gab keinen Hinweis dafür, daß Patienten, die älter als 60 Jahre waren, die Therapie weniger gut vertrugen oder weniger effektiv war als bei jüngeren Patienten. Die Remissionsrate liegt in dieser Phase II derzeit bei 13 % (10/77 Patienten). Diese ermutigenden Ergebnisse sind bei einer relativ geringen Dosis von 5-FU über 24 Stunden ermittelt worden. Es ist bekannt, daß es zu großen Variationen im 5-FU-Plasmaspiegel kommt [121] und daß es einen strengen Zusammenhang zwischen dem 5-FU-Spiegel und dem Ansprechen bei kolorektalen Tumoren gibt [122]. Individuelle 5-FU-Dosisanpassungen und pharmakokinetisches Monitoring, haben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom zu einem Anheben des Ansprechens und des Überlebens ohne große Toxizitäten geführt [122]. Man könnte sich in Zukunft vorstellen, daß einzelne Pankreaskarzinom-Patienten, die ohne nennenswerte Nebenwirkungen behandelt werden, eine 5-FU-Dosissteigerung bekommen können, jedoch mit der Einschränkung, daß ein höheres Überleben bisher dafür nicht gezeigt werden konnte.

Gemcitabin könnte, vorbehaltlich des Phase-II-Studiencharakters, in Kombination mit 5-FU(24h)/Folinsäure in diesem Schema als eine der effektivsten Therapien, die im Moment für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zur Verfügung stehen, angesehen werden. Es wird in Zukunft untersucht werden müssen, welchen Einfluß die individuelle Anpassung der 5-FU-Dosis hat.

Die vorliegenden Daten motivierten uns, zur definitiven Validierung der Wirksamkeit dieser Therapie als Phase-III-Studie gegen den Standard einer Gemcitabin Monotherapie.

#### **4.1.3 Phase III: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure vs. Gemcitabin mono**

##### **Phase-III-Studie: Gemcitabin und 5-FU (als 24-Stundeninfusion) mit Folinsäure im Vergleich zu Gemcitabin allein bei der Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms**

###### **Einleitung**

Verschiedene Studien haben gezeigt, daß die Kombination von Gemcitabin mit weiteren Zytostatika (Cisplatin, Taxane, 5-FU) die Prognose der Patienten weiter verbessert. Als eine mögliche vielversprechende Kombination erweist sich die Kombination von Gemcitabin mit 5-FU moduliert mit Folinsäure. In der Phase-II-Studie wurden die Patienten mit 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. Gemcitabin, 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. Folinsäure (jeweils als 30minütige Infusion) und 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. 5-FU als 24-Stundeninfusion behandelt [123]. In vorläufigen Ergebnissen zeigten 2 von 38 eine partielle Remission, 34 weitere Patienten (89 %) zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung. Die mediane Zeit bis zum Tumorprogreß betrug 7,1 Monate. In dieser Studie lebten 12 von 38 Patienten (32 %) ein Jahr nach Behandlungsbeginn. In einer Interim-Analyse an 77 Patienten konnten diese Daten in der multizentrischen Phase-II-Studie stabilisiert werden.

Um diese Ergebnisse weiter zu bestätigen, wird eine randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt. Dabei wird der derzeitige therapeutische Standard, eine Monotherapie mit Gemcitabin, mit dem oben beschriebenen Kombinationsschema von Gemcitabin, 5-FU als 24-Stundeninfusion und Folinsäure verglichen.

###### **Primäres Zielkriterium**

Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist die Einjahresüberlebensrate – Hypothese: Kann durch die Kombinationstherapie die Einjahresüberlebensrate von 18 % auf 30 % angehoben werden?

###### **Sekundärkriterien**

Als sekundäre Zielparameter werden in dieser Studie sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die Toxizität der beiden Behandlungsarme erhoben.

###### **Randomisierung/Stratifikation**

Es handelt sich um eine prospektive, offene, randomisierte Studie. Alle Patienten erhalten entweder Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-FU und Folinsäure. Die Randomisierung wird für alle Studienzentren an der Studienzentrale (Charité, Campus Virchow-Klinikum) vorgenommen. Die Randomisierung wird nach den folgenden Parametern stratifiziert:

- Karnofsky Performance Status: 60 - 80 % vs. 90 - 100 %
- Tumorstadium: III vs. IVa vs. IVb

### Statistische Überlegungen

Um bei einem Fehler 1. Ordnung (Irrtumswahrscheinlichkeit; Verwerfen der Nullhypothese aufgrund eines falsch positiven Ergebnisses) von  $\alpha < 5\%$  und einem Fehler 2. Ordnung (Annahme der Nullhypothese aufgrund eines falsch negativen Ergebnisses) von  $\beta < 20\%$  einen Unterschied in der Einjahresüberlebensrate zwischen 18 % (Gemcitabin-Monotherapie) und 30 % (Kombinationstherapie Gemcitabin/5-FU/Folinsäure) nachweisen zu können, werden je Studienarm 137 auswertbare Patienten benötigt. Bei einer angenommenen „Drop-out-Rate“ von 10 % werden somit insgesamt 304 Patienten zur Überprüfung der Fragestellung dieser Studie benötigt.

### Vorläufige Ergebnisse:

Insgesamt konnten seit August 2000, unter Beteiligung von 29 Zentren, 56 Patienten im Rahmen der Phase-III-Studie eingeschlossen werden. In Abbildung 7 ist die Aufteilung der einzelnen Strata dargestellt.

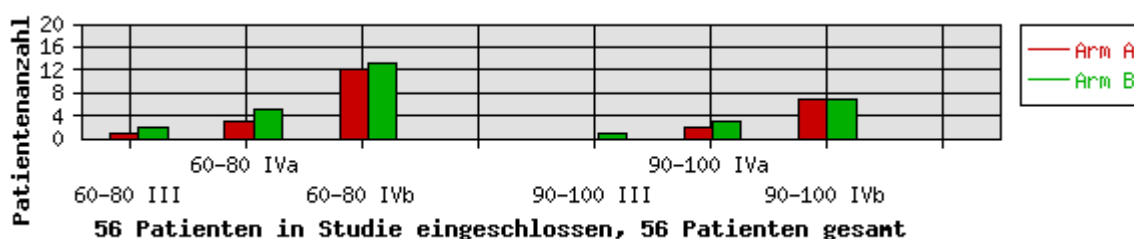


Abbildung 7: Rekrutierung nach Strata

## 4.2 Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Die alleinige Strahlentherapie kann in der rein palliativen Situation vor allem zur Schmerzlinderung, beispielsweise im Rahmen einer Plexusinfiltration, eingesetzt werden. Dadurch konnte bei mehr als 70 % der Patienten eine deutliche Linderung erreicht werden [124].

Neben einer rein palliativen Bestrahlung sind beim lokal fortgeschrittenen, primär nicht-resektablen Karzinom (ohne Fernmetastasen) multimodale Behandlungskonzepte mit unterschiedlichen Zielsetzungen denkbar: Einerseits die präoperative neoadjuvante Behandlung mit dem

Ziel der Tumorverkleinerung, um beim grenzwertig resektablen oder primär inoperablen Karzinomen nach „down-staging“ sekundär eine Resektion und damit einen kurativ intendiertem Ansatz zu ermöglichen. Zum anderen soll in der ausschließlich palliativ erscheinenden Situation durch die Kombination der verschiedenen Behandlungsoptionen unter Einschluß der Strahlentherapie, eine optimale lokale Tumorkontrolle erreicht und dadurch die Metastasierung vermieden oder zumindest verzögert werden.

Da das Pankreaskarzinom als wenig strahlensensibel gilt und im Oberbauch nur eine reduzierte Dosis möglich ist, wird die Strahlentherapie zumeist in Kombination mit einer Chemotherapie zur Intensivierung der lokalen Therapie und somit zur Verminderung der Strahlenbelastung der im Bestrahlungsfeld liegenden strahlensensiblen Organe wie Leber, Niere und Dünndarm durchgeführt.

Seit 1969 liegen zahlreiche, vergleichsweise kleine, randomisierte Studien zur kombinierten Radiochemotherapie als palliativer Therapieansatz beim inoperablen Pankreaskarzinom vor [125]. Die „Gastrointestinal Tumor Study Group“ hatte bereits 1974 mit einer 3-armigen Phase-III-Studie zur Bestrahlung und Radiochemotherapie beim unresektablen, nicht-metastasierten Pankreaskarzinom begonnen. Insgesamt wurden 194 Patienten in drei Studienarme, davon zwei mit 5-Fluorouracil in unterschiedlicher Dosis und Radiatio und einer mit ausschließlicher Bestrahlung, randomisiert. Für die Radiochemotherapie-Schemata konnten sowohl eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls von über 33 gegenüber 12,6 Wochen ( $p < 0,01$ ) als auch ein signifikanter Überlebensvorteil von über 10 zu 5,8 Monaten gezeigt werden [126].

In zahlreichen Folgestudien konnte nach einem absolvierten Polychemotherapieregime, unter anderem mit 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C [127, 128] oder in Kombination mit Streptozotocin und Cisplatin [129] und nach erfolgreich abgeschlossener Radiochemotherapie mit 5-FU, zwar bei einigen der initial inoperablen Patienten eine Resektion durchgeführt werden, die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag dennoch bei lediglich 10 - 15 Monaten.

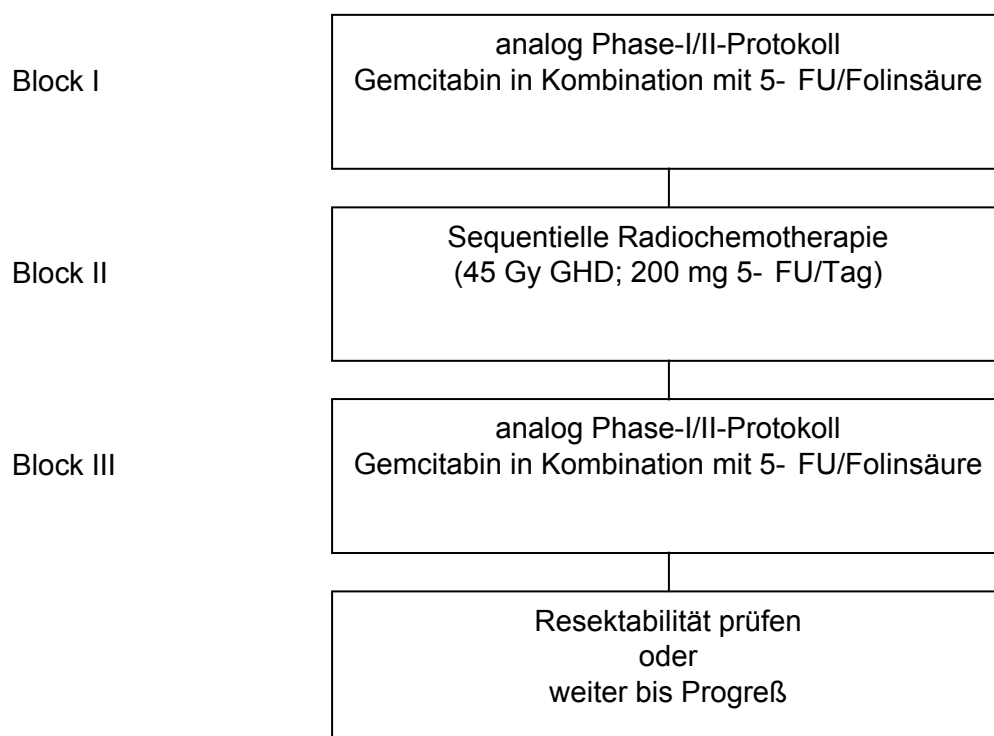
Durch die Verbesserung der Bestrahlungstechnik mit der Verwendung von Mehrfeldertechniken und von hochenergetischen Photonen kann das Zielvolumen zunehmend präzisiert und somit Toxizität für die umgebenden Organe vermieden werden. In den neueren Studien wird als strahlensensibilisierende Substanz vor allem 5-Fluorouracil als kontinuierliche Infusion verabreicht. Verglichen zur Bolusgabe konnten in Phase-I-Studien in mehrwöchigen Therapien zumeist kumulativ höhere 5-FU-Dosen durch die kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Die dosislimitierenden Toxizitäten sind hierbei abhängig von der Applikationsform: Während bei der Bolusgabe Myelosuppression im Vordergrund steht, sind die limitierenden Faktoren bei der

kontinuierlichen Infusion das Auftreten von höhergradiger Mukositis, Diarrhoe oder des Hand-Fuß-Syndroms [130].

### Sequentielle Chemo-Radiochemotherapie

Die verbesserte Wirksamkeit der perkutanen Strahlentherapie in Verbindung mit einer systemischen Chemotherapie, bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom gilt inzwischen als sinnvolles Behandlungskonzept. Wir haben in Kooperation mit der Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, einen Behandlungsplan entwickelt, der sich in drei Therapieblöcke gliedert. Bei Diagnosestellung soll unmittelbar mit einer Chemotherapie mit Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure in Anlehnung an unser Phase-I/II-Protokoll begonnen werden. Es bleibt somit ausreichend Zeit, die Strahlentherapie zu planen (siehe Planung der Strahlentherapie). Nach abgeschlossener Radiochemotherapie erfolgt der III. Behandlungsblock, der mit dem I. Block identisch ist. Nach dem ersten 6-Wochen-Block werden die Patienten auf eine mögliche Resektabilität geprüft. Sollte keine Resektion möglich sein, wird die kombinierte Chemotherapie bis zum Progreß der Erkrankung weitergeführt.

### Therapieplan





### Diagnostik vor der Strahlentherapie

Neben der Diagnostik, die bereits vor Beginn der Chemotherapie erfolgte und die zur Planung der Strahlentherapie herangezogen wird, ist ca. 1 Woche vor Beginn der Radiatio ein Computertomogramm in 3-Phasentechnik und ein Mangan-MRT zur Grundlage der Zielvolumenfestlegung durchzuführen.

Das Blutbild und die Laborparameter für die Nieren- (Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Urinstatus) und Leberfunktion (GOT, GPT,  $\gamma$ GT, Bilirubin) werden vor der Radiatio erfaßt. Es wird zudem eine Toxizitätsbeurteilung anhand der WHO-Skala aus den Ausgangsbefunden erfaßt.

### Planung der Strahlentherapie

Jede Bestrahlung wird individuell in konformaler Technik geplant. Es kommen dabei 3- bis 6-Feld-Techniken, Multileaf-Kollimatoren, Keilfiltertechniken und ggf. auch dynamische Keile zur Anwendung. Die Planung und Berechnung erfolgt auf dem Boden eines Planungs-CT (natives CT und 3-Phasen-CT), eines 3-D-Datensatzes und mit Hilfe des Planungssystems Helax<sup>®</sup>.

Zunächst wird das GTV (*gross tumor volume*) mit Hilfe des MRT und eines Planungs-CT konturiert, indem der radiologisch sichtbare Tumor markiert wird. Das CTV (*clinical target volume*) umfaßt das GTV sowie die peripankreatischen Lymphknoten, die Lymphknoten des Leberhilus, die Lymphknoten der A. und V. mesenterica superior und des Truncus coeliacus. Als PTV wird dann das CTV + 1 cm Saum definiert und mittels des 3-D-Planungssystems Helax<sup>®</sup> konturiert. Im Planungs-CT werden ebenfalls die Risikoorgane Leber, Nieren, Dünndarm, Lunge, Myelon und Kolon eingezeichnet. Bei der Bestrahlungsplanung wird darauf geachtet, daß die Risikoorgane keine toxische Strahlendosis erhalten. Die Leber wird in einem Volumen von maximal 20 % mit höchstens 30 Gy belastet, die Nieren werden in einem Volumen von max. 60 % mit einer Dosis von höchstens 30 Gy belastet. Auch die anderen oben genannten Organe werden maximal geschont.

Der entstandene Plan wird am Simulator eingestellt, durch Röntgenaufnahmen wird jedes Feld dokumentiert und kontrolliert. Die Bestrahlungsdosierung und -verschreibung, die Dosisverschreibung, die Optimierung der Dosishomogenität im Zielvolumen und die Dokumentation der Dosisverteilung erfolgt nach den im ICRU Report 50 (1993) angegebenen Richtlinien. Die angestrebte Gesamtdosis beträgt 45 Gy; die jeweilige Einzeldosis beträgt 1,8 Gy. Es wird eine Fraktionierung von 5 Fraktionen pro Woche und einer Fraktion pro Tag gewählt. Die tägliche Bestrahlung erfolgt durch einen Linearbeschleuniger mit 16-20 MV Photonen nach dem optimierten Bestrahlungsplan in einer 4- bis 6-Felder-Technik in Rückenlage. Es erfolgt mindestens 2mal pro Woche eine Verifikation der eingestellten Felder durch *Electronical Portal Imaging*.

### Simultane Chemotherapie

Während der Bestrahlung wird eine Chemotherapie mit 5-FU in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag durchgeführt. Die Chemotherapie beginnt jeweils am Anfang eines Bestrahlungsblockes und endet am Ende dieses Blockes (d 1 - 5; Pause d 6 + 7; weiter d 8 - 12 usw.).

### Supportive Therapie

Vor jeder Strahlentherapie erhält der Patient als antiemetische Prophylaxe einen 5-HT-III-Antagonisten oral oder, wenn die orale Applikation nicht möglich ist, i.v. Bei dennoch bestehender Nausea oder Emesis kann die Dosis bis auf dreimalige Gaben pro Tag gesteigert werden. Durchfälle werden symptomatisch behandelt. Mehr als vier wäßrige Durchfälle, trotz antidiarrhoischer Therapie gelten als Indikation zur Therapiepause.

### Therapieunterbrechung und Therapieabbruch

Die Strahlentherapie wird unterbrochen bzw. abgebrochen, wenn Nebenwirkungen nach WHO Grad III (außer Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall) bis IV auftreten, mehr als vier wäßrige Durchfälle trotz antidiarrhoeischer Therapie auftreten, durch die Radiatio ein Ikterus entsteht oder eine laborchemisch meßbare Funktionseinschränkung der Nieren oder Leber resultiert (entsprechend WHO-gradierter Toxizität III oder IV) oder wenn nicht behandelbare Schmerzen auftreten.

### Therapiebegleitende Diagnostik

Der Patient wird während der Strahlentherapie mindestens zweimal pro Woche untersucht, die Nebenwirkungen werden nach WHO erfaßt und dokumentiert. Blutbild und die Laborparameter für die Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte) und die Laborwerte zur Beschreibung der Leberfunktion (GOT, GPT,  $\gamma$ GT, Bilirubin) werden während der Bestrahlungsphase ebenfalls mindestens zweimal wöchentlich erfaßt. Insgesamt entsprechen Diagnostik und die Wirksamkeitsanalyse dem Schema der Phase-II-Studie, ohne radiochemotherapeutischen Behandlungsabschnitt.

### **Vorläufige Ergebnisse:**

Bei bisher 11 Patienten, die im Rahmen des sequentiellen Behandlungsprotokolls behandelt wurden, konnten bei zwei Patienten im Verlauf des dritten Behandlungsblocks eine R0-Resektion durchgeführt werden. Das Toxizitätsprofil aller Behandlungsblöcke ist günstig. Unter kombinierter Radiochemotherapie waren lediglich bei 2/62 Behandlungswochen eine WHO-Grad-III-Hepatotoxizität erkennbar. Erst im Block 3 zeigten sich vermehrt dritt- und viertgradige Toxizitäten, die aber noch deutlich unter 10 % lagen. Unsere Untersuchung zeigt an einer kleinen Patientenzahl eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten bei Patienten mit primär

inoperablem Karzinom (Tabelle 8). Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten ist schwierig, auch da bisher zu wenige Patienten zum Vergleich zur Verfügung stehen. Selbst in der mit der Literatur vergleichbaren Behandlungsgruppe der Patienten, die einer alleinigen simultanen Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil unterzogen wurden, konnte ein mittleres Überleben von 16 Monaten (primär inoperable Karzinome) beziehungsweise 15 Monaten (nach palliativer Resektion) erreicht werden. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß bei einem Krankheitsprogreß (lokal oder metastatisch) nach der primären Radiochemotherapie, häufig eine weitere Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin oder Gemcitabin und 5-Fluorouracil verabreicht wurde. Möglicherweise hat diese zusätzliche Behandlung einen Einfluß auf die mittlere Überlebenszeit.

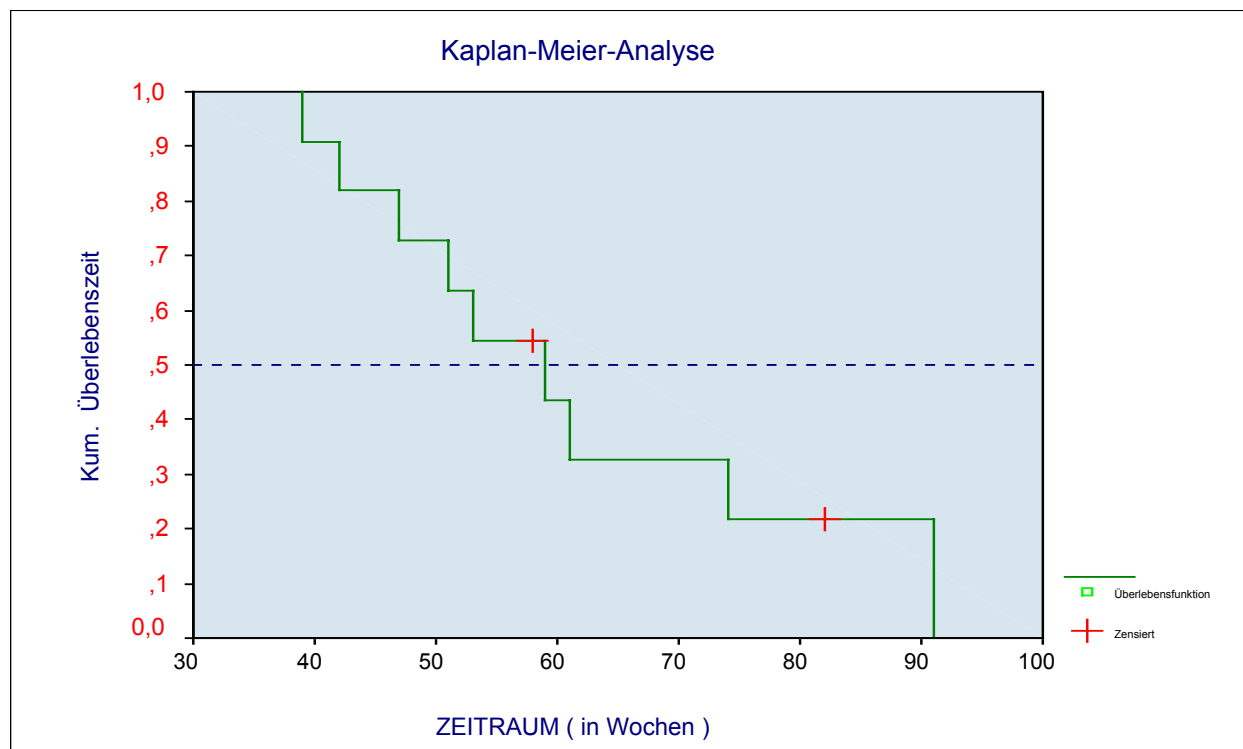
**Tabelle 10 Patientencharakteristik**

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| Anzahl Patienten                   | 11         |
| <b>Geschlecht</b>                  |            |
| Männlich                           | 6          |
| Weiblich                           | 5          |
| <b>Alter</b>                       |            |
| Median                             | 60         |
| Interval                           | 33 – 67    |
| <b>Histologie</b>                  |            |
| Adenokarzinom                      | 11         |
| <b>Lokalisation</b>                |            |
| Pankreaskopf                       | 11         |
| <b>Karnofsky zu Therapiebeginn</b> |            |
| Median                             | 80 %       |
| Intervall                          | 70 – 100 % |

**Tabelle 11 Toxizität bei sequentieller Radiochemotherapie**

| Toxizitäten  | Block 1<br>n*1 = 58 |     | Block 2<br>n*2 = 62 |     | Block 3<br>n*1 = 137 |     |
|--------------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------------------|-----|
|              | III°                | IV° | III°                | IV° | III°                 | IV° |
| Hb           | -                   | -   | -                   | -   | 4                    | -   |
| Leukozyten   | 2                   | -   | -                   | -   | 6                    | -   |
| Thrombozyten | 1                   | -   | -                   | -   | -                    | 2   |
| GOT/GPT      | -                   | -   | 2                   | -   | 1                    | -   |
| AP           | 1                   | -   | -                   | -   | 2                    | -   |
| Diarrhoe     | -                   | -   | -                   | -   | 4                    | -   |

n\*1 = Therapietage; n\*2 = Behandlungswochen



**Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve; Überlebenswahrscheinlichkeit bei sequentieller Therapie**

Durch Kombinationsbehandlungen konnten verlängerte Remissionszeiten und vereinzelt dauerhafte Heilung erzielt werden [126, 131]. Die zusätzliche Chemotherapie mit 5-Fluorouracil erbrachte verlängerte Überlebenszeiten im Vergleich mit alleiniger Strahlentherapie [125, 126, 132, 133]. Im Rahmen anderer Studien über lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome wird von mittleren Überlebenszeiten zwischen 10,5 und 16,5 Monaten berichtet. In diesen Untersuchungen wurden Kombinationen zwischen perkutaner und intraoperativer Strahlentherapie [134-138], interstitieller Bestrahlung und Chemotherapie verwendet.

In Phase-II-Studien zeigten diese verbesserten Radiochemotherapien, neben einem günstigen Toxizitätsprofil, mittlere Überlebenszeiten von zirka 13 Monaten beziehungsweise einer 1-Jahres-Überlebensrate von 42 % für Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom [139]. Damit sind diese Ergebnisse mit denen einer nicht-radikalen Resektion vergleichbar. Weitere Radiosensitizer mit *in vitro* nachgewiesener Aktivität bei Pankreaskarzinomzellreihen, wie Gemcitabin, werden gegenwärtig in klinischen Studien evaluiert [140, 141]. In Anbetracht dessen erscheint die Ausbreitung der Operationsindikation auf grenzwertig oder fraglich resektable Tumoren weiterhin als wichtige Fragestellung für klinische Studien. Beim grenzwertig resektablen oder nicht-resektablen Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen stellt somit die Radiochemotherapie eine diskutable Therapieoption dar.

Es konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit primär inoperablem Befund möglicherweise ein „down-Staging“ erzielbar ist und somit bei einem Teil der Patienten eine kurative Operation (R0-Resektion) durchgeführt werden kann. Somit ist die Durchführung einer 5-Fluorouracil-basierten Radiochemotherapie gerechtfertigt bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Krankheitsbild, die nur geringe Symptome zeigen.

#### **4.3 Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms**

##### **Bisherige Ergebnisse von Untersuchungen mit kurativer Zielsetzung**

Das exokrine Pankreaskarzinom hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 1 - 4 % die schlechteste Prognose aller gastrointestinalen Malignome. Der einzige Therapieansatz mit kurativer Zielsetzung ist die vollständige chirurgische Resektion (R0-Resektion) des Pankreaskarzinoms. Die sinnvolle Durchführbarkeit einer R0-Resektion wird neben dem Ausschluß einer Fernmetastasierung lokal bestimmt von der Größe und Lokalisation des Primärtumors, der Beteiligung regionärer Lymphknoten sowie insbesondere vom Ausmaß der Infiltration des peripankreatischen Gewebes sowie der großen Gefäße - Parameter, die in der präoperativen bildgebenden Diagnostik nur bedingt klärbar sind. Gegenwärtig werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung maximal 10 - 25 % der Patienten als potentiell operabel eingeordnet [142-145].

Beim Pankreaskopfkarzinom wird zumeist eine erweiterte Operation nach Kausch-Whipple (partielle Pankreatikoduodenektomie) mit systematischer Dissektion des umgebenden Nerven-, Lymph- und Bindegewebes, seltener die totale Pankreatektomie, durchgeführt. In Abhängigkeit vom geeigneten operativen Verfahren, liegt die perioperative Mortalität bei bis zu 10 % (totale Pankreatektomie) [146]. Für die Operation nach Kausch-Whipple wird in den letzten Jahren eine Abnahme der Mortalität auf 3 - 6 % angegeben, an einzelnen Zentren liegt sie noch deutlich darunter [143, 147].

Auch nach kurativ intendierter Resektion beträgt die mediane Überlebenszeit zumeist weniger als 18 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei lediglich 6 - 25 % [148-150], in großen epidemiologischen Untersuchungen mit mehreren tausend Patienten teilweise noch deutlich darunter (3,5 - 5,5 %) [3, 151]. Ausschlaggebend für die 5-Jahres-Prognose ist in erster Linie das Erreichen histologisch tumorfreier Resektatsgrenzen. Nach Willett et al. lagen die 5-Jahresüberlebensraten nach R0-Resektion bei 18 % bzw. nach R1- oder R2-Resektion bei 0 % [152]. Weitere negative prognostische Faktoren sind vorliegender Lymphknotenbefall (medianes Überleben 56 Monate versus 11 Monate bei N- bzw. N+- Patienten) und Angioinvasion (medianes Überleben 39 versus 8 Monate) [153]. Auch in anderen Untersuchungen werden nach R0-Resektion 5-Jahres-Überlebensraten von 10 - 37 % berichtet [143, 153-157];

das mediane Überleben nach R1-Resektion beträgt dagegen in der Regel weniger als ein Jahr.

Die Ursache für die eingeschränkte Prognose auch des operablen Pankreaskarzinoms, liegt zum einen im häufigen Auftreten von Lokalrezidiven; nach Staley et al. bei zirka 80 % der Operierten. Dieser Lokalbefund ist jedoch, unabhängig vom Ausmaß der chirurgischen Resektion, lediglich bei 20 % der Patienten alleinige Manifestation des Rezidivs. Zum anderen ist die frühzeitige Generalisierung der Erkrankung mit zeitgleichem Auftreten von Lebermetastasen bei 23 - 52 % oder einer Peritonealkarzinose bei 27 - 62 % der Patienten mit Lokalrezidiv prognosebestimmend [158, 159].

Die ausschließliche operative Therapie ist somit für die meisten Patienten keine definitive kurative Therapie. Diese Sachlage macht die Notwendigkeit der Prüfung adjuvanter Therapiestrategien zur Verbesserung der postoperativen Prognose deutlich. Da die bisher geprüften adjuvanten Therapiemodalitäten die "Kurationsrate" nicht zweifelsfrei verbessern konnten, sollte der Erhalt beziehungsweise die postoperative Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität der Patienten bei der Bewertung adjuvanter Therapiekonzepte ausreichend Beachtung finden.

## **Bisherige Ergebnisse**

### **Strahlentherapie**

Die perioperative Bestrahlung der Primärtumorregion stellt eine Möglichkeit zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle dar. Tatsächlich konnte zumindest für lokal fortgeschrittene, nichtresektable Stadien des Adenokarzinoms des Pankreas bereits in den 70er Jahren in einer großen Studie der „Gastrointestinal Tumor Study Group“ (GITSG) mit insgesamt 194 Patienten, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ( $p < 0,01$ ) durch Radiochemotherapie belegt werden [126, 160]. Die Einbeziehung einer Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie in kurativ intendierte perioperative Therapiekonzepte ist daher prüfenswert.

Für eine postoperative Kombinationstherapie aus perkutaner Radiatio und zweijähriger systemischer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil konnte die GITSG 1985, in einer randomisierten Studie mit 43 Patienten nach R0-Resektion, ebenfalls eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung (20 Monate versus 11 Monate; 5-Jahres-Überlebensrate 19 versus 0 %) berichten und in einer nicht kontrollierten Folgestudie für 30 weitere Patienten 1997 bestätigen [161, 162]. Die 1997 veröffentlichte Multivarianzanalyse von Yeo et al. mit 173 Studienpatienten zeigte insbesondere für Patienten mit nicht vollständiger Resektion (R1/R2) einen Vorteil durch eine adjuvante Radiochemotherapie mit Verbesserung des medianen Überlebens von 5 auf 18

Monate. Doch auch für die R0-Resezierten fand sich eine signifikante ( $p < 0,006$ ) Verbesserung des medianen Überlebens von 14 auf 19 Monate durch adjuvante Radiochemotherapie [163]. In einer großen randomisierten Studie der EORTC mit insgesamt 218 Patienten konnte eine vergleichbare adjuvante Radiochemotherapie die Überlebenszeit nur tendenziell (19,1 versus 23,5 Monate) verlängern [164]. Auch bei nicht *in sano* resezierten Patienten waren die Ergebnisse uneinheitlich, so fanden Willet et al. [152] im Gegensatz zu den Resultaten von Yeo und Mitarbeitern [163] für diese Gruppe keinen Überlebensvorteil. Die Grenzen einer lokalen Radiochemotherapie traten in der Phase-II-Studie von Foo et al. zutage: Zwar gelang es, durch Steigerung der Bestrahlungsdosis auf 54 Gy die lokale Rezidivrate auf 10 % (gegenüber 30 - 50 % in vergleichbaren Untersuchungen) zu senken, dennoch trat bei 83 % der Patienten im Verlauf eine Leber- oder Peritonealmetastasierung auf, das mediane Überleben betrug 23 Monate [165]. Tendential zeichnet sich jedoch ab, daß eine kombinierte Radiochemotherapie der ausschließlichen Radiatio überlegen sein könnte (Tabelle 12).

In Ergänzung zur perkutanen Bestrahlung kann bei der intraoperativen Radiotherapie (IORT) mit Elektronen, eine Strahlendosis von 15 - 20 Gy direkt als „boost“ gezielt auf die Risikoregion appliziert werden, ohne die umgebenden Organe zu gefährden. Bei neoadjuvanter Therapie mit ausschließlicher IORT konnte für 43 Patienten zwar eine mit 56 vs. 27 Monaten signifikante Verlängerung des lokalrezidivfreien Intervalls, jedoch keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe gezeigt werden [166]. Für inoperable Tumoren ergeben sich bei Einsatz der IORT in Kombination mit Radiochemotherapie Hinweise auf eine geringe Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle gegenüber ausschließlicher Strahlenchemotherapie - jedoch ebenfalls ohne Verlängerung der Überlebenszeit [135, 136]. Die Ergebnisse der IORT innerhalb adjuvanter Therapiekonzepte waren mit medianen Überlebenszeiten von 15 bis 19 Monaten gegenüber denen des postoperativen Spontanverlaufes oder einer ausschließlichen Radiochemotherapie nicht verbessert, randomisierte Studien liegen bislang nicht vor (Tabelle 13).

**Tabelle 12      Adjuvante Radiotherapie nach Resektion**

|   | N   | Resektion     | EBRT (Gy) | Chemotherapie      | Medianes ÜL (Monate) | 5-JÜL (%) |
|---|-----|---------------|-----------|--------------------|----------------------|-----------|
| Shibamoto et al. (1990) [167]                         | 17  | OP (R0)       | 50 – 55   | --                 | 14                   | 25        |
|   | 11  | OP (R1/2)     | 55 – 60   | --                 | 12                   | 0         |
| Kalser et al. (1985) [161]<br>&<br>GITSG (1987) [162] | 22  | nur OP        | --        | --                 | 11                   | 0         |
|   | 21  | OP            | 45        | 5-FU               | 20                   | 19        |
|   | 30  | OP            | 45        | 5-FU               | 18                   | 17        |
| Whittington et al. (1991) [168]                       | 33  | nur OP        | -         | -                  | 15                   | 2-Jül: 41 |
|   | 19  | OP            | 45 – 49   | 5-FU               | 15                   | 33        |
|   | 20  | OP            | 45        | 5-FU + Mitomycin C | 16                   | 59        |
| Bosset et al. (1992) [169]                            | 14  | OP            | 54        | --                 | 23                   | 18        |
| Foo et al. (1993) [165]                               | 89  | Nur OP        | --        | --                 | 12                   | 2-Jül: 25 |
|   | 29  | OP            | 54        | 5-FU               | 23                   | 48        |
| EORTC-GITCCG (1997) [164]                             | 108 | Nur OP        | --        | --                 | 19,1                 |           |
|   | 110 | OP            | 45        | 5-FU               | 23,6                 |           |
| Yeo et al. (1997) [163]                               | 42  | Nur OP (R0)   | --        | --                 | 14                   |           |
|   | 81  | OP (R0)       | mind. 45  | 5-FU               | 19                   |           |
|   | 11  | Nur OP (R1/2) | --        | --                 | 5                    |           |
|   | 39  | OP (R1/2)     | mind. 45  | 5-FU               | 18                   |           |
| Willett et al. (1993) [152]                           | 19  | Nur OP (R0)   | --        | --                 | 19                   | 18        |
|   | 16  | OP (R0)       | 40 – 50   | 5-FU               | 21                   | 29        |
|   | 14  | Nur OP (R1/2) | --        | --                 | 9                    | 0         |
|   | 23  | OP (R1/2)     | 40 – 50   | 5-FU               | 11                   | 0         |
| Picus et al. (1998) [170]                             | 20  | OP            | 45 – 50   | 5-FU               | 13* high risk        |           |
| Paulino et al. (1999) [171]                           | 8   | OP            | Mind. 45  | --                 | 5,5                  |           |
|   | 30  | OP            | Mind. 45  | 5-FU               | 26                   |           |

high risk: nur nodal +/-inkomplette Resektion



**Tabelle 13 Intraoperative Radiotherapie (IORT)**

|                               | N        | Therapie        | Dosis             | Medianes ÜL<br>(Monate) | 1-Jahres-ÜL<br>(%) | 2 Jahres-ÜL<br>(%)   |
|-------------------------------|----------|-----------------|-------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|
| Roldan et al. (1988) [136]    | 122 n.r. | RCT             | 40 - 60 Gy + 5-FU | 12,6                    | 55                 |                      |
|                               | 37 n.r.  | RCT + IORT      | 45 - 50 Gy + 5-FU | 13,4                    | 58                 |                      |
| Mohiuddin et al. (1995) [135] | 49 n.r.  | OP + RCT + IORT | 40 - 55 Gy + 5-FU | 16                      | 55                 |                      |
| Garton et al. (1993) [134]    | 27 n.r.  | OP + IORT + RCT | 50 - 54 Gy + 5-FU | 15                      |                    | 27                   |
|                               | 56 n.r.  | OP + IORT + RT  | 50 Gy             | 10                      |                    | 6                    |
| Glaser et al. (1993) [172]    | 14 r     | Nur OP          | -                 | 14                      |                    |                      |
|                               | 38 r     | OP + IORT       | -                 | 18                      |                    |                      |
| Rich et al. (1995) [173]      | 17 r     | OP + IORT + RCT | 50 Gy + 5-FU      | 16                      |                    | 40                   |
| Staley et al. (1996) [149]    | 39 r     | OP + IORT + RCT | 30 - 50 Gy + 5-FU | 19                      |                    |                      |
| Pisters et al. (1998) [174]   | 35 r     | RCT + OP + IORT |                   |                         |                    | 3-JÜL 23 %<br>(n=20) |
| Zerbi et al. (1994) [166]     | 43 r     | OP + IORT       | -                 | 13                      |                    | 24                   |
|                               | 47 r     | Nur OP          | -                 | 8                       |                    | 16                   |

n.r. = nach initialem Staging nicht resektabel; r. = nach initialem Staging resektabel; RCT = Radiochemotherapie

## Multimodale Therapiekonzeptionen

Da sich das Pankreaskarzinom schon frühzeitig als generalisierte Erkrankung zeigt und im Fall des Rezidivs zumeist sowohl lokal als auch disseminiert auftritt, sind multimodale Therapieansätze mit regionaler Therapieintensivierung sowie fortgeführter adjuvanter systemischer Behandlung zu prüfen. In den Phase-II-Studien der GITSG [161, 162] mit insgesamt 51 Patienten, erfolgte nach der postoperativen Radiochemotherapie eine adjuvante Chemotherapie mit wöchentlicher Bolus-Verabreichung von 5-FU über die Dauer von 2 Jahren. Die erreichten Überlebensdaten waren denen einer bisher nicht veröffentlichten Folgestudie der „UK Pancreatic Cancer Trial Group“ überlegen; in letzterer fanden allerdings auch Patienten ohne R0-Resektion Eingang. Beide Regime wiesen eine moderate Toxizität auf.

Vorläufige Ergebnisse einer Untersuchung der John Hopkins Universität zeigten nach Radiochemotherapie einen Vorteil gegenüber einer nichtrandomisierten Kontrollgruppe ohne adjuvante Chemotherapie im rezidivfreien Überleben für die Gruppe der Patienten, bei denen nach Radiochemotherapie über weitere vier Monate eine systemische Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure, Mitomycin C und Dipyridamol fortgeführt wurde [175]. In dieser Untersuchung mit aggressiverer Kombinationschemotherapie waren die Toxizitäten deutlich höher als im Studiendesign der GITSG.

Insgesamt deuten die bisher vorliegenden Studienergebnisse einen Vorteil für ein multimodales adjuvantes Vorgehen in Bezug auf rezidivfreies Intervall und Überleben an, erlauben jedoch noch keine abschließende Beurteilung. Insbesondere die bislang nur in Abstraktform vorliegenden Erfahrungen mit den neueren Substanzen, wie Gemcitabin als Radiosensitizer und/oder systemischer Therapie, bleiben abzuwarten [176, 177].

**Tabelle 14 Multimodale Therapiestrategien**

|                                     | N            | lokale Therapie  | Systemische Chemotherapie                     | Medianes ÜL (Monate) | 2-J-ÜL (%)                             | 5-J-ÜL (%) |
|-------------------------------------|--------------|--|---|----------------------|--|------------|
| Kalser et al. (1985) [161]          | 21           |  |   | 20                   |  | 19         |
| &<br>GITSG (1987) [162]             | 30           | 45 Gy + Bolus 5-FU   | 5-FU Bolus (2 Jahre)                          | 18                   |  | 17         |
| UKPACA-1 (1995)                     | 35           | 40 Gy + Bolus 5-FU   | 5-FU Bolus (2 Jahre)                          |                      | 36                                     |            |
| Ozaki et al. (1990) [178]           | 16           | IORT 30 Gy   | Mitomycin C<br>(lokal und system.)            |                      | 88 (1-JÜL)<br>53 (3-JÜL)               |            |
| Chakravarthy et al. (1998)<br>[175] | 28<br><br>12 | 50 Gy + Bolus 5-FU/FA +<br>Dipyridamol                               | --<br><br>5-FU Bolus, FA, MMC,<br>Dipyridamol |                      | 45<br><br>81 (9 Monate<br>rezidivfrei) |            |
| Abrams et al. (1999) [179]          | 23           | 5-FU/FA +<br>23 - 27 Gy Leber<br>50 - 54 Gy LK<br>50 - 57 Gy Tm-Bett | 5-FU kont. Inf./FA                            | 15,9                 | n.y.                                   |            |
| Morganti et al. (1999) [180]        | 8            | präop. 40 Gy +<br>kont. Inf. 5-FU + IORT                             | 5-FU/Mitomycin C/<br>Adriamycin               | 18,5                 | --                                     |            |
| Picozzi et al. (1999) [181]         | 20           | 45 - 50 Gy + CDDP/<br>kont. Inf. 5-FU/IFN alpha                      | 5-FU kont. Inf.<br>2 x 6 Wochen               | 31                   | n.y.                                   |            |
| Friedman et al. (1999) [182]        | 11           | 45 - 54 Gy + kont. Inf. 5-FU   | Gemcitabin 4 - 6 Monate                       | n.y.                 |  |            |

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der intra- und/oder perioperativen Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Operation eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Hierbei sind die Ergebnisse der perkutanen Radiochemotherapie mit oder ohne IORT tendenziell günstiger als die der alleinigen Strahlentherapie. Ein Vorteil der organisatorisch aufwendigen IORT läßt sich nicht sicher belegen. Eine Bestrahlungsdosis von maximal 50 Gy, fraktioniert in Einzeldosen um 2 Gy, wurde in den Studien zumeist ohne höhergradige Toxizität toleriert. Nach Bestrahlung reduziert sich die Rate der Lokalrezidive von bis zu 80 % der ausschließlich Operierten auf etwa 30 %. Die eingeschränkte Langzeitprognose ist zumeist durch einen systemischen Progreß der Erkrankung mit Leber- und/oder Peritonealmetastasierung bedingt. Ein Überlebensvorteil durch die prä- oder postoperative Strahlentherapie oder Radiochemotherapie alleine, konnte bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden.

### **Adjuvante Chemotherapie**

Trotz der verbesserten operativen Techniken und der möglichen Reduktion des drohenden Auftretens von Lokalrezidiven durch perioperative Radio- oder Radiochemotherapie, entwickeln die meisten Patienten im kurzfristigen Verlauf nach der Resektion ein Rezidiv der Erkrankung. Ein "ausschließliches" Lokalrezidiv ist bei lediglich etwa einem Fünftel der Patienten zu beobachten und zumeist von der Entwicklung von klinisch nachweisbarer hepatischer, peritonealer oder - seltener - pulmonaler Metastasen gefolgt. Bei der Häufigkeit der frühzeitig im postoperativen Verlauf auftretender Fernmetastasierung muß eine bereits perioperativ erfolgte Mikrometastasierung angenommen werden, die in den letzten Jahren durch zytologische und molekularbiologische Verfahren bereits intraoperativ nachgewiesen werden konnte. Eine adjuvante, peripher intravenös oder regional applizierte, systemische Chemotherapie könnte in der Lage sein, die postoperative Rate von Rezidiven, insbesondere die Rate der Fernmetastasierung, zu senken.

Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten wie dem Mamma- oder Kolonkarzinom belegen, daß in der metastasierten Situation mäßig wirksame Chemotherapeutika in der adjuvanten Therapie offensichtlich in der Lage sind, das progressionsfreie und Gesamt-Überleben zu verbessern.

Problematisch in diesem Zusammenhang war bis vor kurzem, daß aufgrund der verfügbaren Ergebnisse der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom keine ausreichend wirksamen Medikamente zur Verfügung standen, so daß die Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms keinesfalls als Standardtherapieoption betrachtet wurde. Polychemotherapien zeigten zudem bei fraglicher Wirksamkeit kein in einer adjuvanten Therapiesituation vertretbares Toxizitätsprofil. Mittel der Wahl in fortgeschrittenen

Tumorstadien waren jahrelang zumeist auf 5-Fluorouracil (5-FU) basierende Monotherapien oder Kombinationen mit Substanzen wie Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid, Cisplatin, Mitomycin C oder Doxorubicin.

Die erste und lange Zeit einzige randomisierte Studie zur adjuvanten systemischen Chemotherapie (FAM-Protokoll mit 5-FU, Mitomycin C, Doxorubicin) erbrachte, eine mit 23 versus 11 Monaten statistisch signifikante Verlängerung des medianen Überlebens verglichen mit einem unbehandelten Kontrollarm, dennoch war das Ergebnis in Bezug auf das Langzeitüberleben enttäuschend (5-Jahres-Überlebensrate 8 versus 4 %) [183]. Wie schon in der zuvor publizierten Fall-Kontroll-Studie von Splinter [184] wurde die Chemotherapie in der postoperativen Situation von den Patienten nur schlecht toleriert: Weniger als die Hälfte der Patienten absolvierte alle vorgesehenen Therapiezyklen; von den 30 für die adjuvante Therapie randomisierten Patienten konnten nur 24 die Behandlung beginnen, die Toxizitäten waren (einschließlich eines Todesfalls) hoch [183]. Eine neuere, bislang nur in Abstraktform mitgeteilte randomisierte Studie mit oraler Gabe von 5-FU (täglich 150 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über ein Jahr) erbrachte gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe ein schlechteres 5-Jahres-Überleben. Allerdings fehlt für diese Therapieform bislang auch ein Wirksamkeitsnachweis z. B. in der palliativen Anwendung [185] (Tabelle 15).

Zur Reduktion der subjektiven und objektiven Nebenwirkungen aggressiverer Chemotherapie-kombinationen einerseits und zur lokoregionären Therapieintensivierung andererseits, wurden in den letzten Jahren auch regionär verabreichte adjuvante Chemotherapien untersucht (Tabelle 15). In zwei nichtrandomisierten Studien konnte das langfristige Überleben durch Applikation der Chemotherapeutika via Truncus coeliacus, A. hepatica oder V. portae gegenüber jeweils unbehandelter historischer Kontrollgruppen verbessert werden - eine Überlebenszeit von 4 Jahren konnte bei über der Hälfte der Behandelten nach R0-Resektion erzielt werden [186-188]. Für eine definitive Beurteilung sind diese Daten noch unzureichend. Ob derartig aufwendige Therapieverfahren tatsächlich Eingang in die Patientenversorgung finden können, müssen prospektive Phase-III-Studien an größeren nichtselektionierten Patientengruppen zeigen.

**Tabelle 15      Adjuvante Chemotherapie**

|                                    | <b>N</b>        | <b>Chemotherapie –<br/>Regime</b>                       | <b>Medianes<br/>Überleben<br/>(Monate)</b> | <b>3-JÜL<br/>(%)</b> | <b>5-JÜL<br/>(%)</b>                |
|------------------------------------|-----------------|---|--|----------------------|-------------------------------------|
| Splinter et al.<br>(1989)* [184]   | 36<br>16        | --<br>i.v.: FAM   | --<br>--                                   | 28<br>24             | --<br>--                            |
| Bakkevold et al.<br>(1993)** [183] | 31<br>30        | --<br>i.v.: FAM   | 11<br>23                                   | 30<br>70             | 8<br>4                              |
| Amano H. et al.<br>(1999)** [185]  | 158<br>(gesamt) | --<br>p.o. 5-FU   |  |                      | 18<br>11,5                          |
| Ishikawa et al.<br>1997 [187]      | 27              | A.hepatica,<br>V.portae: 5-FU                           | --   | 51                   | 41                                  |
| Beger et al.<br>(1999) [188]       | 24              | Tr. coeliacus:<br>5-FU/Folinsäure,<br>Mitoxantron, CDDP | 23   |                      | 54 (4-JÜL)<br>für R0-<br>Resezierte |
| Beger et al.*<br>(1998) [186]      | 42<br>20        | --<br>s.o.  | 9,3<br>18,5                                |                      |                                     |

FAM = 5-FU + Doxorubicin + Mitomycin C; CDDP = Cisplatin

\* historische Kontrolle; \*\* randomisierte Studie

Bei der Bewertung der neueren Zytostatika für die Therapie fortgeschrittener Pankreaskarzinome bestätigt sich in zahlreichen Studien der letzten Jahre, daß der Pyrimidin-Antimetabolit Gemcitabin sowohl als Monotherapie als auch in Kombinationen mit anderen Zytostatika wirksam ist. Neben der Verbesserung tumorbedingter klinischer Symptome fanden sich auch in der Bewertung der klassischen Verlaufsparemeter wie Ansprechrate, progressionsfreies Intervall und Gesamtüberlebenszeit gegenüber der bisherigen Therapie mit 5-FU verbesserte Ergebnisse [82, 83, 97].

Studienergebnisse, die eine Bewertung der Rolle von Gemcitabin in der adjuvanten postoperativen Situation erlauben, liegen gegenwärtig nicht vor.

Es stellt sich somit die Frage nach dem adjuvanten Einsatz dieser Substanz. Typischerweise folgt die klinische Evaluation neuer Medikamente in drei Phasen: Untersuchung der Substanz in anderen Tumorentitäten, Untersuchung des Medikamentes in Kombination mit anderen Zytostatika und Evaluation des für eine Tumorentität zugelassenen Medikamentes in früheren Stadien der Erkrankung. Während für die ersten beiden Entwicklungsphasen Studien durchgeführt werden, unter anderem auch in unserer Klinik, sind bisher keinerlei Studien zum adjuvanten Einsatz von Gemcitabin beim radikal resezierten Pankreaskarzinom durchgeführt worden.

Die Rationale zur Durchführung einer derartigen Studie fußt auf drei Säulen:

1. Die bisherigen adjuvanten Therapiekonzepte beim resezierten Pankreaskarzinom sind unbefriedigend. Therapien mit 5-FU und/oder Radiotherapie haben nur einen geringen Überlebensvorteil der behandelten Patienten gezeigt, ohne das Langzeitüberleben entscheidend zu verbessern. Die kombinierte Radiochemotherapie ist zudem mit erheblicher therapieassoziiierter Morbidität verbunden und schränkt die Lebensqualität der operierten Patienten zusätzlich ein.
2. Gemcitabin zeigt in höherem Ausmaß als 5-FU eine Symptomverbesserung bei weit fortgeschrittener Erkrankung, zudem war das objektive Ansprechen gegenüber 5-FU in den bisher durchgeführten Studien höher. Therapien mit Aktivität bei fortgeschrittenen Erkrankungen haben häufig eine gleich gute oder verbesserte Wirksamkeit gezeigt, wenn die Therapien bei früheren Erkrankungsstadien eingesetzt wurden. Zu nennen wären hier z. B. CMF, CAF oder AC beim Mammakarzinom oder 5-FU mit Folinsäure beim Kolonkarzinom. Die adjuvante Therapie bei diesen Tumorentitäten wird heute, aufgrund eindeutiger Ergebnisse prospektiver Studien durch Konsensusvereinbarungen empfohlen.
3. Mit Gemcitabin liegen inzwischen umfangreiche Erfahrungen beim Pankreaskarzinom vor. Dabei hat sich gezeigt, daß die Substanz gut verträglich ist und nur selten Toxizitäten des Grades III und IV induziert. Es steht zu erwarten, daß die Substanz unmittelbar nach Wundheilung auf ambulanter Basis applizierbar sein wird, in einem Zeitraum in dem der größte Effekt der adjuvanten Behandlung erwartet werden kann. Nach den bisherigen Erfahrungen wird die therapieassoziierte Morbidität gering sein.

Daher soll überprüft werden, ob es durch adjuvante Gaben von Gemcitabin im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe gelingt, die Rezidivwahrscheinlichkeit des R0- bzw. R1-resezierten Pankreaskarzinoms signifikant zu reduzieren und damit die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten zu erhöhen. Die nachfolgende Studie wurde nach positivem Ethikvotum multizentrisch aktiviert.

## **Adjuvante Chemotherapie des tumorfrei resezierten Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin versus Kontrollarm. Eine offene randomisierte Phase-III-Studie.**

### **Primärziel**

Das Primärziel dieser Studie ist der Vergleich der Dauer des rezidivfreien Überlebens in den beiden Therapiearmen.

Es soll geprüft werden, ob bei Patienten mit einem R0- bzw. R1-resezierten Pankreaskarzinom die rezidivfreie Überlebenszeit bei adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin länger ist als die rezidivfreie Überlebenszeit ohne adjuvante Therapie. Dabei werden auch die Strata Lymphknoten positiv oder negativ, sowie Tumorgroße  $\geq T3$  und  $< T3$  berücksichtigt.

### **Sekundärziele**

Das Sekundärziel dieser Studie besteht darin, die mediane Überlebenszeit in beiden Therapiearmen zu vergleichen sowie die Toxizität im Gemcitabinarm zu untersuchen.

### **Prüfplan**

Es handelt sich um eine multizentrisch offene, randomisierte Phase-III-Studie mit Gemcitabin-Monotherapie versus keiner Therapie (Beobachtungsgruppe; Standardarm) bei Patienten mit resezierten Pankreaskarzinomen, die zuvor keine andere (neo)adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Der Prüfplan ist als Synopse im Anhang zusammengefaßt, die Dosisanpassung innerhalb eines Zyklus und in den nachfolgenden Zyklen wird im Studienprotokoll erläutert.

### **Fallzahl**

Nach Daten aus der bisherigen Literatur [183, 189], kann man von einer medianen rezidivfreien Überlebenszeit von 9 bis 12 Monaten bei Patienten mit einem R0-resezierten Pankreaskarzinom ohne postoperative Therapie ausgehen. Um eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit um 6 Monate zu verlängern, entsprechend auf 18 Monate, unter der adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin mit einer Power von 90 % nachzuweisen, müssen pro Therapiearm mindestens 153 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Wird die „Loss-to-follow-up“-Rate pro Therapiearm auf 20 % geschätzt, dann sind pro Therapiearm mindestens 184 Patienten einzubringen. Dabei wird eine Rekrutierungsperiode von 3 Jahren sowie eine zusätzliche Nachbeobachtungsperiode von 2 Jahren bis zur Endauswertung zugrundegelegt; die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art wird auf  $\alpha = 5\%$ , bei Verwendung des zweiseitigen von Gehan verallgemeinerten Wilcoxon-Tests, festgesetzt (Gehan 1965, Schoenfeld 1981).



## Wirksamkeitskriterien

**Hauptzielkriterium:** Hauptzielkriterium für den Vergleich der beiden Therapiearme ist die rezidivfreie Überlebenszeit. Die rezidivfreie Überlebenszeit ist definiert als Zeit von der Randomisation bis zum ersten subjektiven Symptom eines Rezidivs, einer Fernmetastase oder bis zum Tod des Patienten. Das Auftreten eines Rezidivs ist dabei von der Lokalisation unabhängig.

**Nebenzielkriterium:** Nebenzielkriterium für den Vergleich der beiden Therapiearme ist die Gesamtüberlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit ist definiert als Zeit von der Randomisation bis zum Tod. Sicherheit und Verträglichkeit werden als Häufigkeit und Dauer von unerwünschten Ereignissen definiert, denen die mit Gemcitabin behandelten Patienten ausgesetzt sind. Im Falle eines Tumorrezidivs wird die Meßbarkeit eines Tumors wie folgt definiert:

Zweidimensional meßbar. Alle Tumormessungen erfolgen in Zentimeter. Dabei werden die größte Tumorausdehnung und der zu dieser Linie senkrecht verlaufende größte Durchmesser bestimmt. Folgende Befunde gelten als nicht meßbar: Gewebeläsionen in zuvor bestrahlten Bezirken, Aszites, Pleuraergüsse.

Die Dauer des rezidivfreien Überlebens ist definiert als Zeitraum ab der Operation bis zum Zeitpunkt a) erster subjektiver Symptome eines Rezidivs und b) dem Zeitpunkt des dokumentierten Nachweises eines Rezidivs mittels bildgebender Verfahren.

## Hypothesenformulierung

Für das Hauptzielkriterium werden die folgenden Hypothesen formuliert:

Für die rezidivfreie Überlebenszeit besteht die Nullhypothese aus der Gleichheit der Verteilungsfunktionen der rezidivfreien Überlebenszeit bei Patienten mit einem reseziertem Pankreaskarzinom ohne postoperative Therapie und bei Patienten mit einem reseziertem Pankreaskarzinom mit adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin. Die Alternativhypothese umfaßt Verteilungsfunktionen der rezidivfreien Überlebenszeit in den beiden Therapiearmen, die auf einen Behandlungseffekt schließen lassen.

## Wirksamkeitsanalyse

### Rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit

Die Auswertung erfolgt nach dem "intention-to-treat-Prinzip". Die Gleichheit der Verteilungen der rezidivfreien Überlebenszeit als Hauptzielkriterium, wird mit dem zweiseitigen von Gehan

verallgemeinerten Wilcoxon-Tests z. N.  $\alpha = 5\%$  geprüft (Gehan 1965). In jedem Studienarm wird die Verteilung der rezidivfreien Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für jeden Therapiearm wird ein 95 %-Konfidenzintervall für die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nach Simon (1986) berechnet.

Rein deskriptiv wird in jedem Studienarm die Verteilung der Gesamtüberlebenszeit als Nebenzielkriterium nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Gleichheit der Verteilungen wird mit dem zweiseitigen, von Gehan verallgemeinerten Wilcoxon-Test z. N.  $\alpha = 5\%$  geprüft. Für jeden Therapiearm wird ein 95 % Konfidenzintervall für die mediane Gesamtüberlebenszeit nach Simon (1986) berechnet.

Zusätzlich wird eine zu diesem Auswertungsverfahren analoge Auswertung der Daten all jener rekrutierten Patienten, die mindestens einen vollständigen Therapiezyklus Gemcitabin erhalten bzw. aller Patienten im Kontrollarm die keine zusätzliche zytostatische oder Radiotherapie erhalten haben, durchgeführt. Bei Abweichung der Ergebnisse von der "intention-to-treat"-Auswertung muß das Studienergebnis ausführlich diskutiert werden.

Prognostische Faktoren werden zur Adjustierung des Therapievergleichs und zur Abschätzung ihrer eigenen Bedeutung im Rahmen eines Coxschen Regressionsmodells (Cox, 1972) berücksichtigt.

### **Lebensqualität (Spitzer-Index)**

Veränderungen der mittleren Scores (insgesamt und ausgewählte Bereiche) des Fragebogens zur Lebensqualität (Spitzer-Index) gegenüber der Ausgangslage werden summarisch dargestellt [190].

### **Sicherheitsanalyse**

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten, die mindestens eine Dosis Gemcitabin erhalten haben, werden hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit evaluiert. Die Sicherheitsanalyse enthält folgende Untersuchungen: Anzahl der unerwünschten Ereignisse und Laborwertveränderungen bezüglich der Normbereiche; Anzahl der WHO-Toxizitätsgrade bezüglich Labor- und Nicht-Laborparameter; (Häufigkeitstabellen) im Gemcitabin-Arm.

### **Gesundheitsbezogene Daten zur Lebensqualität**

Für die Auswertung zur Lebensqualität wird die „Efficacy Analysable“ Population verwendet. Die Parameter zur Lebensqualität werden bei Beginn der Studie sowie am Tag 1 jedes Therapiezyklus dargestellt (alle 4 Wochen).

### Zwischenauswertung

Zur fortlaufenden Überwachung der Studie werden halbjährliche Berichte über Todesfälle, Rezidive und schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. Toxizität angefertigt. Der vorzeitige Abbruch der Studie muß zu jeder Zeit diskutiert werden, wenn mehr als 10 % der Patienten in dem Therapiearm, adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin, unannehmbaren Toxizitäten ausgesetzt sind.

Nach 40 Patienten (20 je Arm) wurde protokollgemäß eine Zwischenauswertung durchgeführt. Das Ziel dieser Zwischenauswertung besteht darin, frühzeitig zu erkennen, inwieweit Patienten in einem der beiden Therapiearme ein längeres Überleben zeigen. Weiterhin soll abgeklärt werden, inwieweit die Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen zeigt. Die Zwischenauswertung wird anhand von 20 Patienten nach einem Zeitraum von 12 Monaten nach Aufnahme in die Studie durchgeführt. Verglichen werden:

- die Zeit bis zum Auftreten einer Tumorprogression
- die mediane Überlebenszeit
- die Lebensqualität
- die WHO-Toxizitäten

zwischen den beiden Therapiearmen.

### Ergebnisse: Zwischenauswertung (n=40)

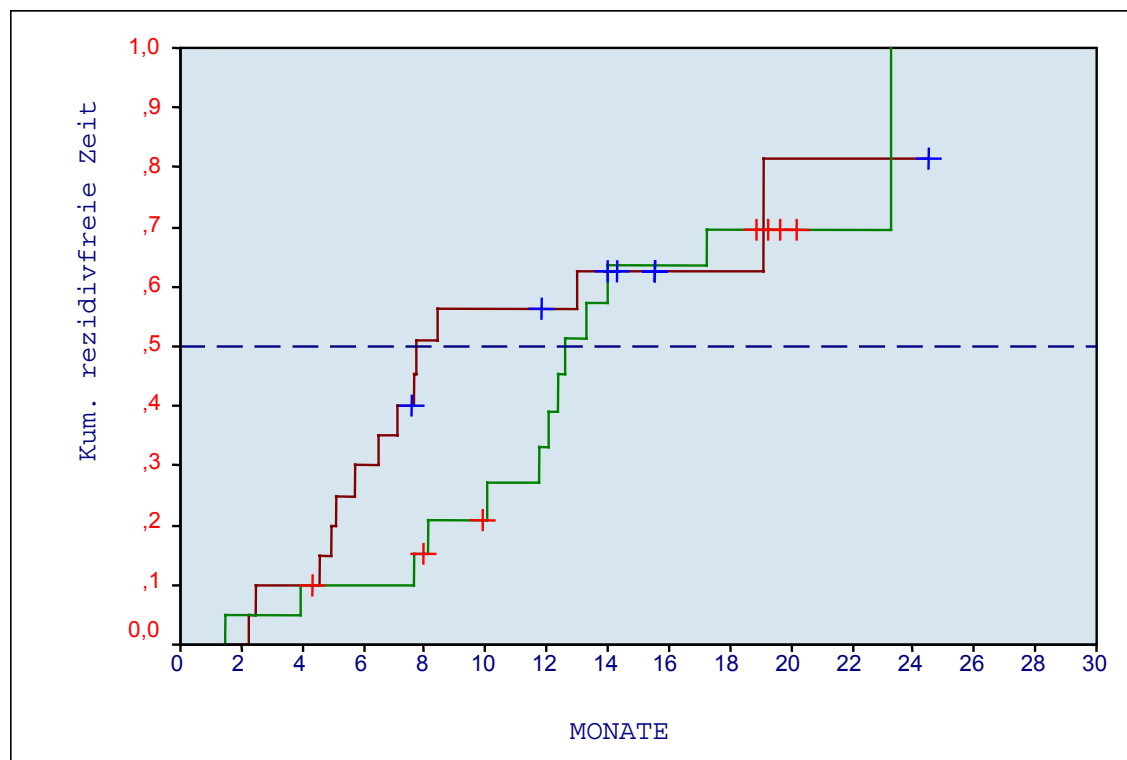
In der gemäß Protokoll durchgeführten Zwischenauswertung wurden die ersten vierzig randomisierten Patienten untersucht. Im Arm A entsprechend dem Behandlungsarm mit Gemcitabin 20 Patienten und im Arm B dem Standardarm, hier ist lediglich eine Kontrolle bis zum Rezidiv vorgesehen. Insgesamt waren 21 Patienten weiblich und 19 Patienten männlich. Das Alter der Gesamtgruppe war im median 61 Jahre. Bezüglich der Strata Tumorgröße und Nodalstatus waren beide Arme exakt bilanziert. In jedem Arm waren 17 Patienten mit einem resezierten Tumor  $\geq$  T3, damit überwiegt bisher der Anteil prognostisch ungünstiger Patienten. Der Nodalstatus ist in allen Bereichen gleich (jeweils 10 Patienten, siehe Tabelle 16). Lediglich bei einem Patienten im Behandlungsarm war, zum Zeitpunkt der Auswertung, die Behandlung noch nicht abgeschlossen. Ein direkter Vergleich der Toxizitäten zwischen beiden Studienarmen zeigt erwartungsgemäß im Therapiearm mit Gemcitabin eine höhere Toxizität, die aber moderat erscheint. Berücksichtigt man nur WHO Grad III/IV-Toxizität, zeigte sich nur an 4/360 Therapietagen eine WHO-Toxizität  $\geq$  Grad III; in der Kontrollgruppe wurde in 6 von 120 Kontrolluntersuchungen eine WHO-Toxizität  $\geq$  Grad III registriert (Tabelle 17).

**Tabelle 16 Übersicht nach Patientencharakteristika**

|               | $\Sigma$  | Geschlecht |    | Alter     |       | TNM       |           |    |    |
|---------------|-----------|------------|----|-----------|-------|-----------|-----------|----|----|
|               |           | m          | w  | $\bar{x}$ | Range | $\geq T3$ | $\leq T2$ | N+ | N- |
| <b>ARM A</b>  | <b>20</b> | 9          | 11 | 63,9      | 39-79 | 17        | 3         | 10 | 10 |
| <b>ARM B</b>  | <b>20</b> | 10         | 10 | 58,6      | 46-75 | 17        | 3         | 10 | 10 |
| <b>GESAMT</b> | <b>40</b> | 19         | 21 | 61,3      | 39-79 | 34        | 6         | 20 | 20 |

**Tabelle 17 Toxizitätsübersicht nach WHO**

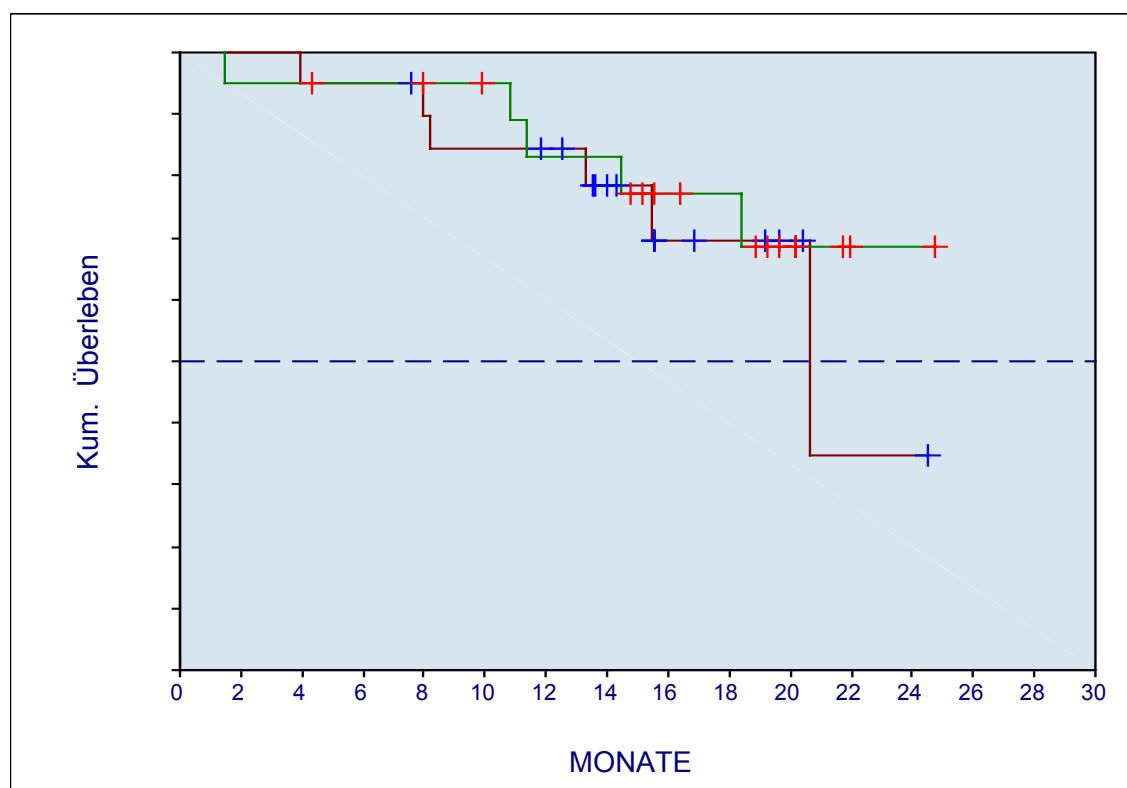
|                            | Toxizitäten nach WHO  |          |          |                      |          |          |           |           |          |
|----------------------------|-----------------------|----------|----------|----------------------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
|                            | Behandlung<br>(ARM A) |          |          | Kontrolle<br>(ARM B) |          |          | GESAMT    |           |          |
|                            | II                    | III      | IV       | II                   | III      | IV       | II        | III       | IV       |
| <b>Hämoglobin</b>          | 2                     | -        | -        | -                    | -        | -        | 2         | -         | -        |
| <b>Leukozyten</b>          | 12                    | -        | -        | -                    | -        | -        | 12        | -         | -        |
| <b>Thrombozyten</b>        | 1                     | -        | -        | -                    | -        | -        | 1         | -         | -        |
| <b>AST/ALT</b>             | 3                     | -        | -        | -                    | -        | -        | 3         | -         | -        |
| <b>Alk. Phosphatase</b>    | 2                     | -        | -        | 1                    | -        | -        | 3         | -         | -        |
| <b>Kreatinin</b>           | 1                     | -        | -        | 1                    | 1        | -        | 2         | 1         | -        |
| <b>Proteinurie</b>         | 1                     | -        | -        | -                    | -        | -        | 1         | -         | -        |
| <b>Übelkeit</b>            | 3                     | 2        | -        | 2                    | 1        | -        | 5         | 3         | -        |
| <b>Diarrhöe</b>            | 2                     | -        | -        | 1                    | -        | -        | 3         | -         | -        |
| <b>Arzneimittelfieber</b>  | 6                     | -        | -        | -                    | -        | -        | 6         | -         | -        |
| <b>Infektion</b>           | -                     | 2        | -        | -                    | 4        | -        | -         | 6         | -        |
| <b>Sonstiges</b>           | 4                     | -        | -        | -                    | -        | -        | 4         | -         | -        |
| <b><math>\Sigma</math></b> | <b>37</b>             | <b>4</b> | <b>0</b> | <b>5</b>             | <b>6</b> | <b>0</b> | <b>42</b> | <b>10</b> | <b>0</b> |



**Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreie Zeit (n=40 Patienten)**

N= 20 Patienten Arm A (grün): Median: 12,6 (95 % CI: 11; 14,2) Monate;

N= 20 Patienten Arm B (braun): Median: 7,8 (95 % CI: 6; 9,5) Monate



**Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Überlebenswahrscheinlichkeit (n=40 Patienten)**

N= 20 Patienten Arm B (braun): Median: 20,6 Monate; N=20 Patienten Arm A (grün)

In Abbildung 9 ist die Kaplan-Meier Kurve für die rezidivfreie Zeit der ersten 40 Patienten dargestellt. Das mediane rezidivfreie Intervall im Behandlungsarm liegt bei 12,6 Monaten, hingegen zeigt das der Beobachtungsgruppe ein medianes rezidivfreies Intervall von 7,8 Monaten. Die in Abbildung 10 dargestellte Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben der beiden Studienarme, kann letztlich aufgrund der kurzen Beobachtungszeit noch nicht bewertet werden.

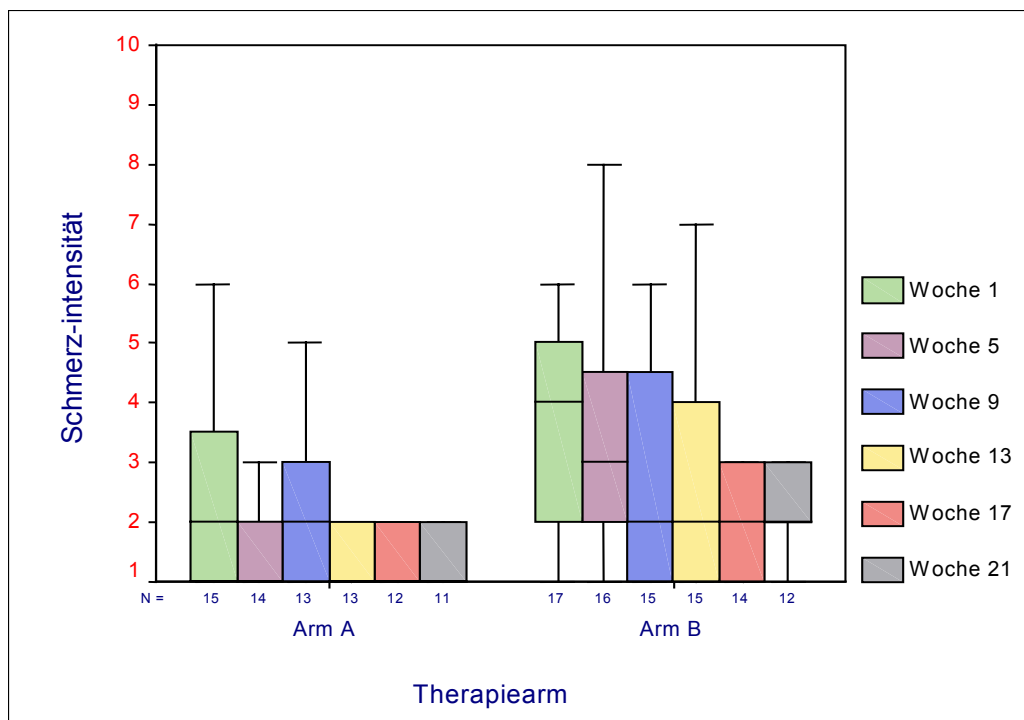
### **Spitzer-Index [190]**

Bei der Etablierung neuer Behandlungskonzepte steht neben dem therapeutischen Erfolg z. B. Verlängerung der rezidivfreien Zeit auch die Lebensqualität im Vordergrund. Eine Behandlung verliert deutlich an Wert, wenn gewonnene Lebenszeit mit einem hohen Maß an Therapienebenwirkungen einhergeht. Dies veranlaßte uns neben der Erhebung von Toxizitätsdaten, auch zum Einschluß eines Fragebogen zur Lebensqualität in das Evaluierungskonzept. In Abbildung 11 (Schmerzintensität), Abbildung 12 (Schmerzlinderung) und Abbildung 13 (Stimmung) sind Boxplot-Diagramme dargestellt, die nach Arm A und Arm B gegliedert sind.

Für die jeweilige Studiengruppe sind weitere Unterteilungen in Wochen nach Randomisierung von 1 bis 21 Wochen, verschieden farblich unterlegt dargestellt. Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar (farbig unterlegter Kasten). Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Die Zahlenwerte auf der Abszisse weisen die bisher auswertbaren Patienten von 20 aus. Auf der Ordinate ist die Dimension der untersuchten Qualität in Schritten von 1 bis 10 gegliedert.

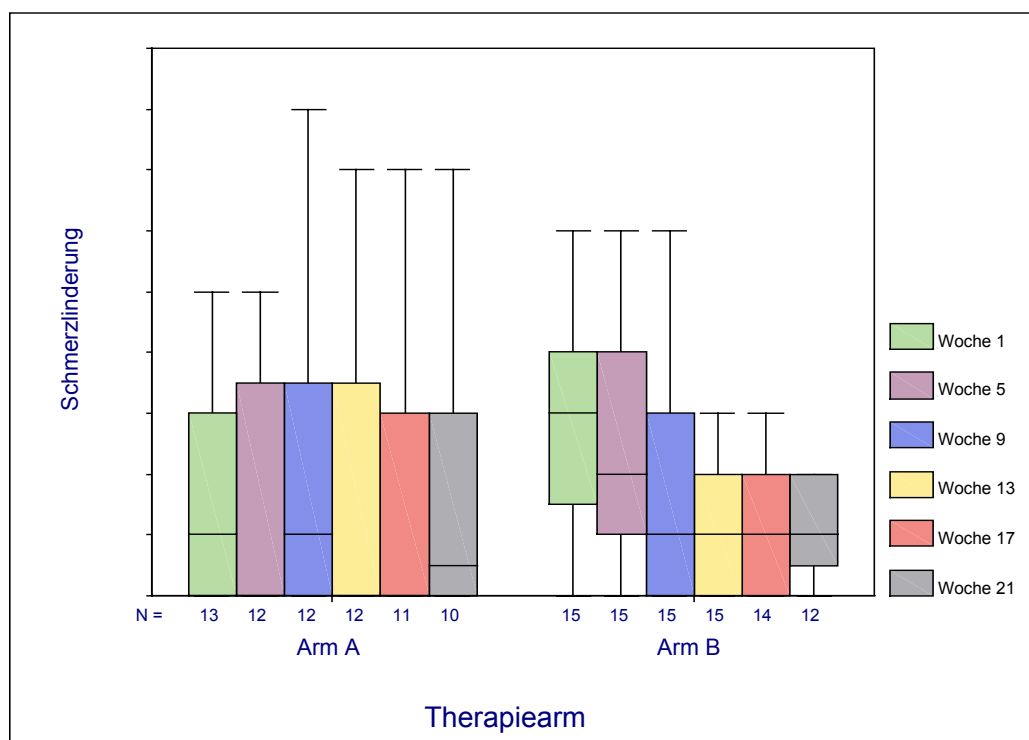
Die bisherigen Daten zeigen für die Schmerzintensität keinen Nachteil im Behandlungsarm (Arm A). Auch aus den Boxplot-Darstellungen für Schmerzintensität (Abbildung 12) und Stimmung (Abbildung 13) kann man erkennen, daß in der Behandlungsgruppe kein nachteiliger Unterschied ausgewiesen wird. Diese Daten rechtfertigen, daß die Untersuchung weitergeführt werden kann.

Aus dem Rekrutierungsverlauf läßt sich erkennen, daß seit Januar 2000 die monatliche Rekrutierungsrate angestiegen ist. Die in Abbildung 15 dargestellte Stratifizierungsverteilung zeigt eine bisher ausbalancierte Randomisierung und daß der größte Teil der Patienten R0-reseziert wurde (R0), einen Tumor  $\geq T3$  hatten und Nodal positiv (+) waren. Die Nodal negativen (-) Patienten sind erwartungsgemäß seltener. Mit bisher 112 randomisierten Patienten gehört diese Studie schon jetzt zu den weltweit größten Studien, die bisher zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms durchgeführt wurde.



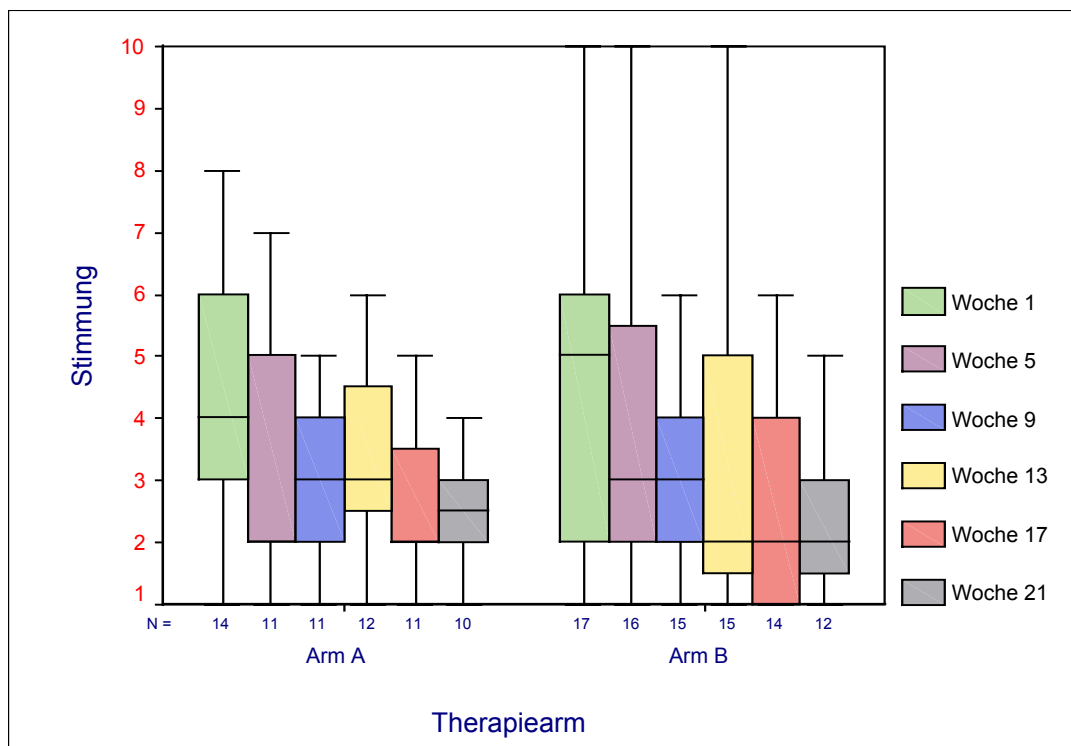
**Abbildung 11: Boxplots Schmerzintensität**

Arm A: Behandlung; Arm B: Kontrolle; 1= keine Schmerzen; 10= starke Schmerzen



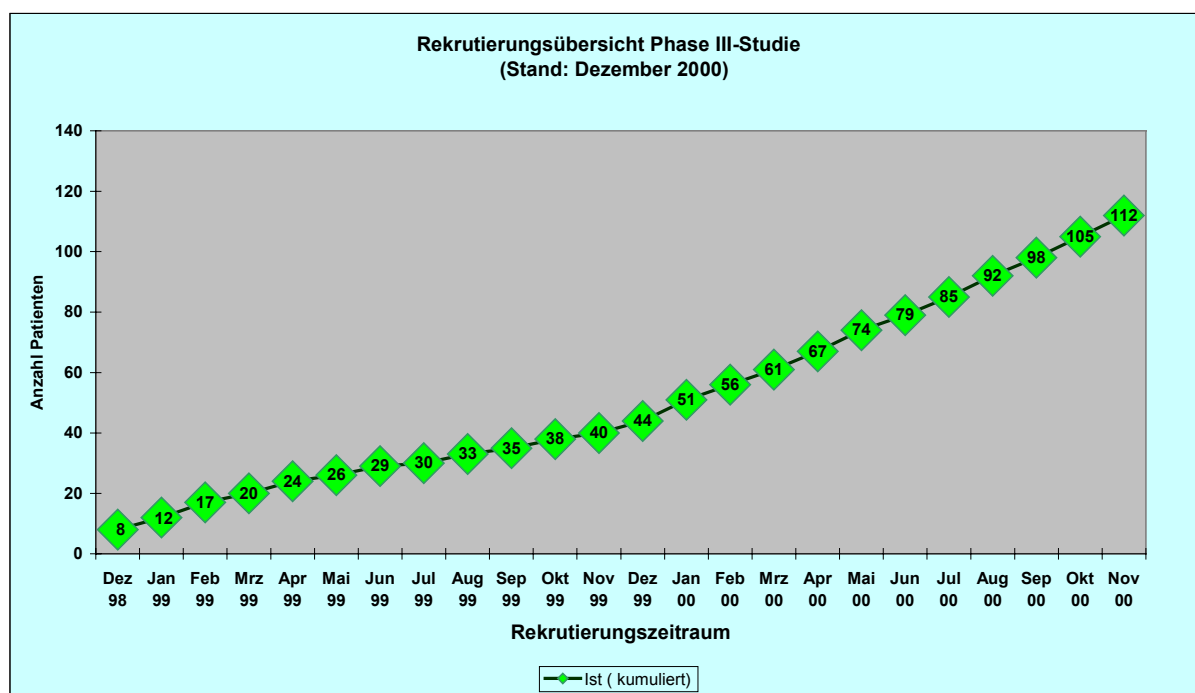
**Abbildung 12: Boxplots Schmerzlinderung**

Arm A: Behandlung; Arm B: Kontrolle; 1 = völlige Schmerzlinderung; 10 = keine Schmerzlinderung



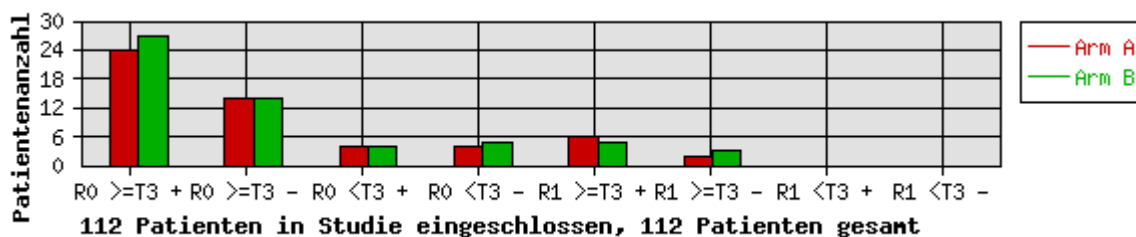
**Abbildung 13: Boxplots Stimmung**

Arm A: Behandlung; Arm B: Kontrolle; 1= sehr gute Stimmung; 10= sehr schlechte Stimmung



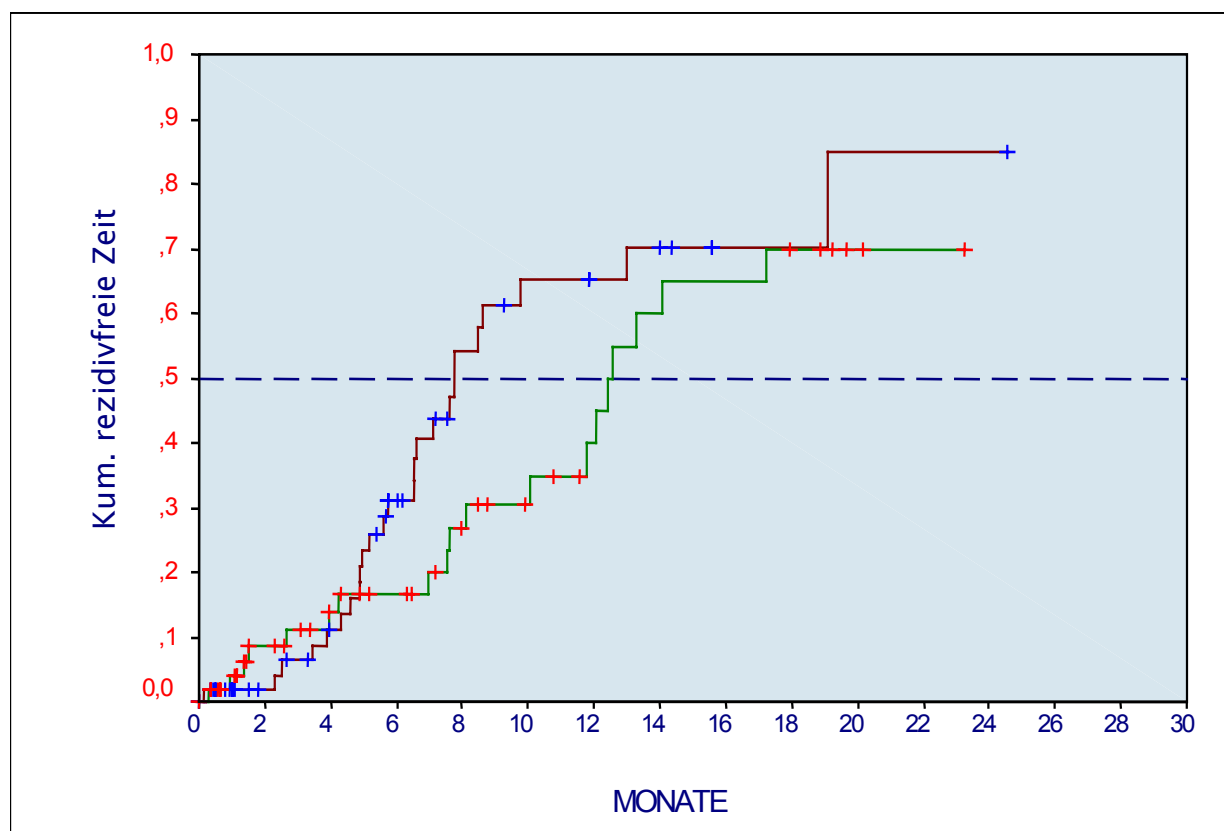
**Abbildung 14: Rekrutierung**





**Abbildung 15: Rekrutierung nach Strata**

In einer Zwischenauswertung, die protokollgemäß 24 Monate nach Rekrutierungsbeginn erfolgte, kann derzeit auf Daten von 108 der 112 rekrutierten Patienten für das rezidivfreie Überleben (Abbildung 16) zurückgegriffen werden. Aus den vorliegenden Daten kann bisher zwar im Trend ein Nutzen für die frühe Behandlung mit Gemcitabin nach einer Resektion erkannt werden, jedoch geben diese Daten bisher noch keinen hinreichenden Grund, die Studie abzubrechen.



**Abbildung 16: Zwischenauswertung: Kaplan-Meier Kurve für rezidivfreie Zeit**

(n= 108 Patienten); N= 54 Patienten Arm A (grün): Median: 12,6 (95 % CI: 11; 14,2) Monate;  
N= 54 Patienten Arm B (braun): Median: 7,8 (95 % CI: 6,2; 9,3) Monate

**Resumée und Ausblick:**

Die schlechte Prognose von Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom konnte in den letzten Jahren schrittweise verbessert werden. Neben der früheren Diagnosestellung durch verbesserte Diagnostik ist hierfür insbesondere die sinkende perioperative Mortalität verantwortlich. Die bisherigen Ergebnisse der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapiemodalitäten lassen keinen eindeutigen Vorteil erkennen. Das mediane Überleben nach erfolgreicher R0-Resektion übersteigt selten 20 Monate, die 5-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen Studien betragen bis zu 20 %. Die postoperative Radiochemotherapie vermag die Rate an Lokalrezidiven zwar signifikant zu senken, dennoch scheint die Prognose vor allem von der Verhinderung der systemischen Metastasierung abhängig zu sein. Die bisherigen chemotherapeutischen adjuvanten Ansätze waren vor allem durch die geringe Chemosensibilität des Pankreaskarzinoms gegenüber den bisher verwendeten Substanzen (zumeist 5-Fluorouracil) gekennzeichnet: Aggressivere Therapien wurden durch den erkrankungsbedingten und postoperativ zusätzlich reduzierten Zustand der Patienten limitiert. Multimodale Strategien durch Kombination von postoperativer Radiochemotherapie und prolongierter adjuvanter Chemotherapie erbrachten bislang ebenfalls keinen Nachweis der Prognoseverbesserung.

Einen Aufschluß über den weiteren Stellenwert adjuvanter Therapiestrategien kann von den Ergebnissen der gegenwärtig laufenden Studien erwartet werden. Die 1994 aktivierte große, vierarmige, multizentrische Studie der „European Study Group for Pancreatic Cancer“ (ESPAC), prüft den Effekt der 5-FU-modulierten postoperativen Radiochemotherapie alleine oder in Verbindung mit einer adjuvanten Chemotherapie (5-Fluorouracil und Folinsäure über 6 Monate) versus alleiniger Chemotherapie oder der ausschließlichen postoperativen Kontrolle (ESPAC-1) [191]. Bisher wurden 530 postoperativ randomisierte Patienten ausgewertet. Es wurde bisher ein Überlebensnachteil der mit Radiochemotherapie behandelten Gruppe und ein möglicher Vorteil der adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure wahrscheinlich gemacht (Mayo-Schema). Die Validität der Studie läßt auf Grund der bisher nur in Abstraktform publizierten Daten noch viele Fragen offen. Nicht zuletzt werden keine Angaben zum rezidivfreien Überleben und der Behandlung nach Auftreten des Rezidives gemacht. [192].

Neuere Studienkonzepte dieser Gruppe zur Prüfung der regionalen adjuvanten Chemotherapie (ESPAC-2) [193] sowie einer dreiarmligen adjuvanten Therapiestudie mit Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure sowie einem Kontrollarm (ESPAC-3), sind seit kurzem aktiviert.

In der aus unserer Klinik aktivierten multizentrischen, deutschen, randomisierten Studie wird der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin als wöchentliche Monotherapie über 6 Monate (mit Behandlung am Tag 1, 8, 15 und Therapiepause am Tag 22, danach neuer Zyklus

am Tag 29 = 1) gegen den derzeit geltenden Standard - der ausschließlichen Kontrolle bis zum gesicherten Rezidiv - geprüft. Die Rekrutierung läuft seit 24 Monaten. Aufgrund des guten Verträglichkeitsprofils von Gemcitabin ist hier ein rascher postoperativer Beginn der Therapie ohne toxizitätsbedingte Verzögerungen oder Therapieausfällen bei guter Compliance möglich. Interessanterweise hat sich die ESPAC-Gruppe an unserem Behandlungsplan gehalten und möchte zusätzlich den Nutzen verschiedener Zytostatikaschemata prüfen. Daraus resultiert eine größere Fallzahl, die mit 330 Patienten pro Arm angegeben wird.

#### **4.4 Aufbau einer Studienzentrale zur Durchführung großer multizentrischer Studien**

##### **Problemstellung**

Die Durchführung großer multizentrischer Studien erfordert eine leistungsfähige administrative und technische Infrastruktur, welche den Mitarbeitern Computerarbeitsplätze mit Standardapplikationen und –diensten sowie spezielle Software zur Studiendatenverarbeitung zur Verfügung stellt.

##### **Grundstruktur Studienzentrale**

Es wurden Schritt für Schritt 9 räumlich verteilte Computerarbeitsplätze eingerichtet. Diese sind mit einem Server vernetzt und verfügen über Internetzugang. Die Arbeitsplatzrechner sind mit dem Betriebssystem Windows NT installiert. Dies ermöglicht es jedem Benutzer, seinen Desktop zu benutzen, egal an welchem Arbeitsplatz er sich anmeldet. Außerdem verfügt Windows NT über die Möglichkeit, Zugriffsbeschränkungen auf Benutzerebene zu vergeben.

Alle Arbeitsplätze sind einheitlich mit einer Textverarbeitung, Tabellenkalkulation, Präsentationssoftware, Internetbrowser, E-Mailverwaltung und Studienverwaltungssoftware eingerichtet. Auf einigen Arbeitsplätzen werden zusätzlich Statistik-Software, Grafik-Software oder Softwareentwicklungswerkzeuge zur Verfügung gestellt. Es sind vernetzte Drucker und ein Scanner zur Dokumenteingabe vorhanden. Den Benutzern steht auf dem Server ein im Netz abrufbarer Terminkalender und ein im Netz abrufbares schwarzes Brett und ein Diskussionsforum zur Verfügung.

Auf dem Server sind sämtliche Dateien der Benutzer gespeichert. Der Server ist mit dem Betriebssystem Linux installiert. Linux ist ein Betriebssystem, welches sich durch Stabilität, einfacher Fernwartbarkeit und Konformität zu offenen Standards auszeichnet. Längere Ausfallzeiten des Servers sind nicht akzeptabel, deshalb wurde ein Backup-Server, ebenfalls mit dem Betriebssystem Linux, installiert. Durch Replikation werden die beiden Systeme abgeglichen. Das Backup-System übernimmt im Fehlerfall die Funktionalität des Servers. Täglich wird ein Backup

aller Benutzerdaten auf Magnetbänder erstellt. Bei Stromausfall kann der Server für mehrere Stunden über eine externe Batterieversorgung betrieben werden. Fehlermeldungen werden vom Server als E-Mail generiert und dem Systemadministrator auf das Mobilfunknetz zur Kenntnisnahme übermittelt. Für den Systemadministrator besteht dann die Möglichkeit, schnell zu reagieren, ggf. per Fernwartung.

### **Studienverwaltungssoftware**

Bei zunehmender Größe der Studiengruppe wurde es wichtig, definierte Kommunikationswege und Verfahren innerhalb der Arbeitsgruppe zu etablieren und einzuhalten. Die Kommunikation mit Studienzentren und anderen Institutionen muß für die Mitglieder der Arbeitsgruppe stets nachvollziehbar sein. Die im Rahmen der Studie erhobenen anonymisierten Patientendaten sollten in jedem Raum der Arbeitsgruppe verfügbar sein. Deshalb wurde im Rahmen der durchgeführten Studien eine Studienverwaltungssoftware konzipiert und erstellt.

Diese Studienverwaltungssoftware wurde von uns exklusiv für die Studienzentrale entwickelt und basiert auf einem relationalen Datenbank-Management-System und umfaßt folgende Hauptmodule:

#### *Adreßverwaltung*

Das Adreßverwaltungsmodul dient der Verwaltung von Kontaktadressen. Jede Kontaktadresse kann verschiedenen Kategorien zugeordnet werden. Suchanfragen sind möglich. Aus dem Ergebnis der Suchanfrage können direkt Einzel- oder Serienbriefe, -faxe und -E-Mails generiert werden. Der Schriftverkehr wird als Dokument gespeichert, dadurch entfällt jegliche Papierablage.

#### *Studienverwaltung*

Das von uns entwickelte Studienverwaltungsmodul gibt für ein Studienzentrum auf einer Bildschirmseite eine Übersicht über die Ansprechpartner, teilnehmende Patienten und deren Status. Ein Studienzentrum kann an einer oder mehreren Studien teilnehmen. Jeder Studie können Kontaktpersonen als Ansprechpartner im Studienzentrum zugeordnet werden. Für jede Studie wird ein gesonderter Algorithmus eingerichtet, der den Studienpatienten protokollentsprechend überwacht. Die Gesamtstudie wird auf der Basis der ICH-GCP-Richtlinien überwacht. Alarmmeldungen werden an das Alarmsystem übermittelt. Somit sind alle erfaßten Patienten und Studienzentren eng in einer Checkliste geführt. Auch an das Studienzentrum zu versendende und zu erhaltende Studienunterlagen (Protokoll, Protokollunterschrift des Studienzentrums, Patienten Anmeldung, anonymisierte Patientendaten) mit Fälligkeitsdatum sind aufgeführt. Anschreiben und Erinnerungen für fehlende Daten werden automatisch aus

vorhandenen Textbausteinen generiert und nach Rückfrage beim Benutzer, durch automatisch generierte E-Mail oder per Fax an das betroffene Studienzentrum gesendet. Die Versendung auf dem konventionellen Postweg ist ebenfalls möglich.

Die Anbindung der Studienzentren an die Studienzentrale über ein Computernetzwerk ist in der Entwicklung. Unter Verwendung dieses Netzwerks könnten Studienpatienten eines Studienzentrums elektronisch für eine Studie angemeldet werden. Die gegebenenfalls nötige Randomisierung führt die Studiensoftware automatisch durch. Die Erstellung der Patientendokumentationsbögen erfolgt im Studienzentrum durch Datenübernahme aus der dort vorhandenen Patientenverwaltungssoftware. Die geltenden Datenschutzbestimmungen werden dabei jederzeit berücksichtigt.

### *Alarmsystem*

Die Studienverwaltung ist mit einem Alarmsystem verknüpft. Das Alarmsystem überwacht die Checkliste aller Studienzentren und Patienten. Für jede Studie ist ein Studienablauflogarithmus definiert. Wird beispielsweise ein Patient in eine Studie aufgenommen, von diesem liegt allerdings noch keine schriftliche Anmeldung vor, erscheint eine Alarmmeldung „schriftliche Anmeldung fehlt“ mit einer Verknüpfung zum Studienverwaltungsmodul. Nach Auswahl dieser Verknüpfung öffnet sich das Studienzentrum und es können Anfragen nach fehlenden Unterlagen generiert werden. Das Alarmsystem sieht auch vor, daß wichtige Kontrolluntersuchungen noch einmal frühzeitig, patientenspezifisch dem Studienzentrum mitgeteilt werden. Hierdurch ist ein Vorlauf gewährleistet, der die Datenqualität nach bisherigen Erfahrungen deutlich erhöht und somit die Validität der gesamten Studie erhöht.

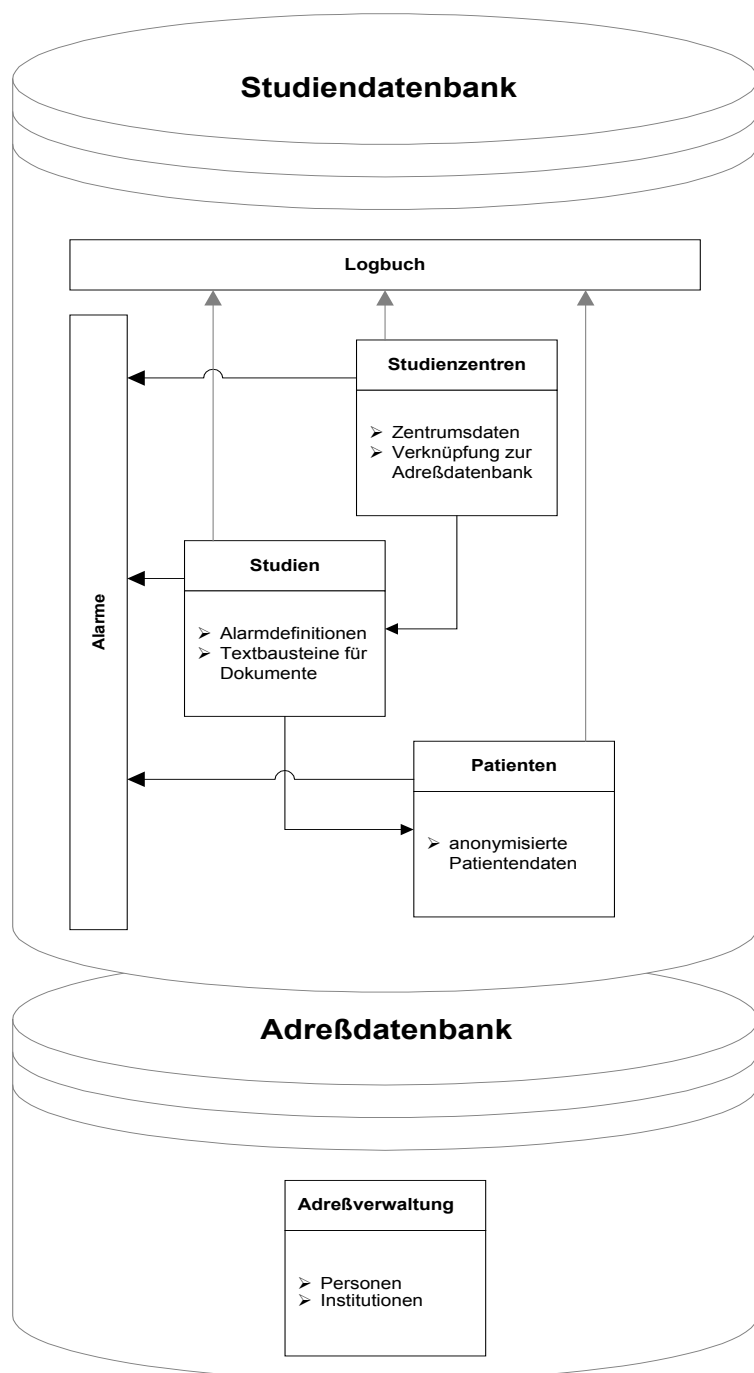
### *Webinterface*

Die Adreßverwaltung ist im gesamten Intranet per WWW-Browser nach Authentifizierung abrufbar. Dies ermöglicht einen schnellen Abruf von Kontaktadressen, Telefonnummern und E-Mailadressen ohne die Notwendigkeit, das gesamte Studienverwaltungssystem auf dem entsprechenden Rechner zu installieren und zu starten. Somit ist gewährleistet, daß jeder Mitarbeiter schnell Zugriff auf die Studienzentren hat, um Rückfragen zu bearbeiten.

### *Logbuch*

Die Studiendatenbank wird im Multiuserbetrieb genutzt. Zugangsberechtigte können nahezu alle Daten verändern. Dies birgt gewisse Gefahren in sich. Mit Hilfe der Logbuchfunktion wird jede Veränderung der Datenbank protokolliert. Alle Benutzeraktionen im Studienverwaltungssystem werden deshalb mit Datum, Uhrzeit und Benutzernamen im von jedermann abrufbaren Logbuch gespeichert. Es besteht jedoch keine Möglichkeit die Logbucheinträge zu

verändern. Das Logbuch archiviert generierte Dokumente, E-Mails, Aufnahme von Patienten und Studienzentren, Checklisteneintragungen, etc. Durch diese Logbuchfunktion sind alle die Studie betreffenden Vorgänge transparent nachvollziehbar.



**Abbildung 17: Datenbankstruktur**

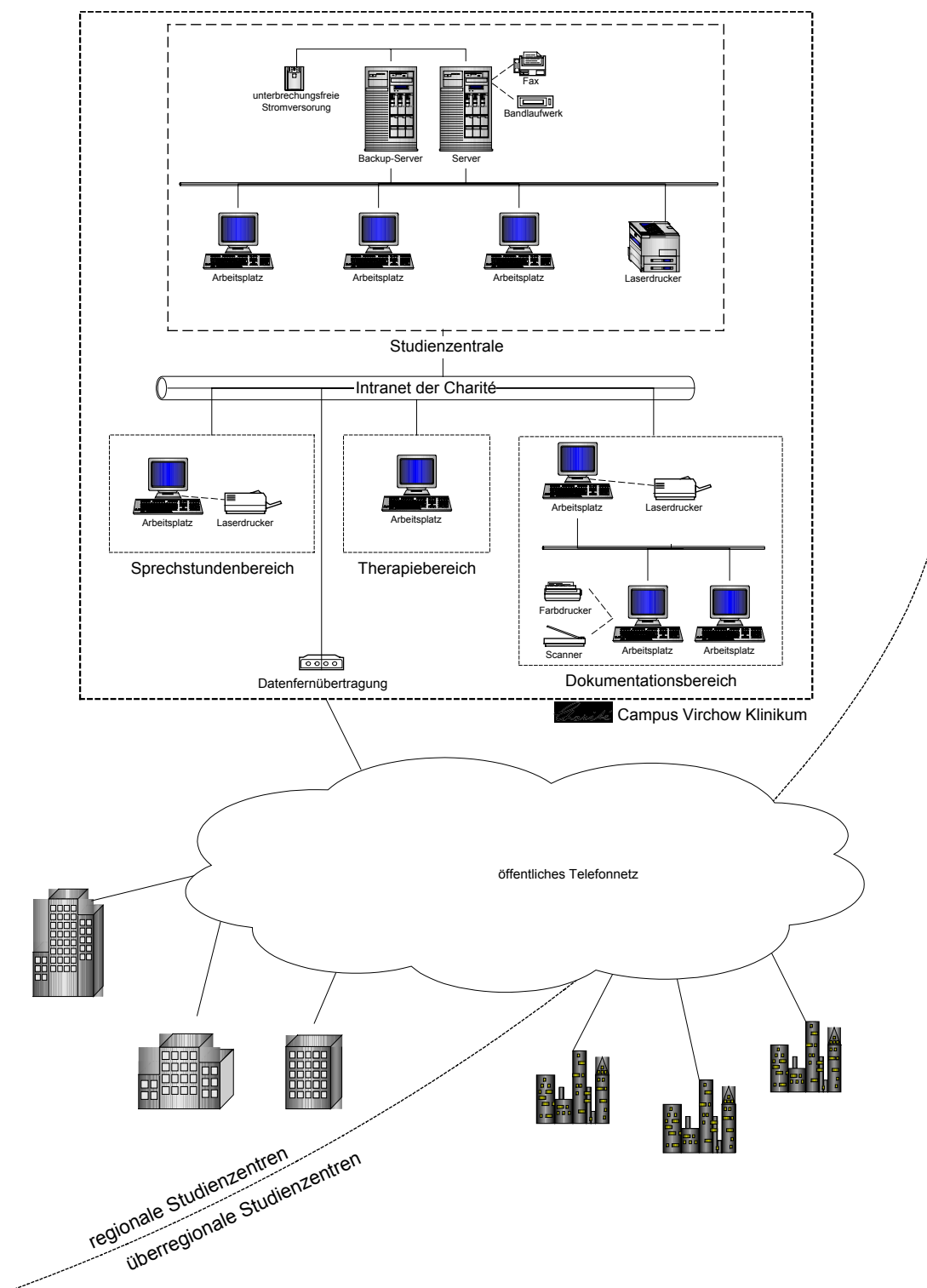


Abbildung 18: Infrastruktur der Studiengruppe

## 4.5 Weitergehende Therapieansätze

Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms sind erkennbar, aber immer noch zu gering. In jüngster Zeit konnte mit Hilfe der Molekularbiologie weitere Erkenntnisse in der Pathogenese der duktaalen pankreatischen intraepithelialen Neoplasie gebracht werden. Neue Therapieoptionen auf der Basis molekularbiologischer und tumorbiologischer Erkenntnisse müssen immer wieder auf ihre klinische Relevanz geprüft werden.

Die Detektion z. B. des K-ras-Onkogens könnte zu einer Erhöhung der Sensitivität der Diagnostik und Therapieplanung herangezogen werden. Wir müssen uns heute aber auch Gedanken über Second-line-Strategien machen. Es ist bereits abzusehen, daß auf der Grundlage tumorbiologischer Erkenntnisse neue Therapiestrategien für das Pankreaskarzinom entwickelt werden können.

### 4.5.4 Her2-neu-Expression beim Pankreaskarzinom

Her2/neu gehört zur Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktor(EGF)-Rezeptoren mit ligandenunabhängiger Tyrosinkinaseaktivität. Bei Dimerisierung von Her2/neu wird über Autophosphorylierung des Rezeptorproteins eine Signalkaskade ausgelöst. Dies führt letztlich über Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (sowie Inaktivierung proapoptotischer Proteine) zu einem verstärkten Proliferationsreiz. Überexpressionen von Her2/neu konnten bisher hauptsächlich beim Mammakarzinom, aber auch bei Karzinomen der Ovarien, des Gastrointestinaltrakts, des NSCLC und des Pankreas nachgewiesen werden. Beim Mammakarzinom gilt eine starke Her2/neu-Überexpression als gesicherter Prognosefaktor für schnellere Progression und kürzeres Überleben sowie Tamoxifenresistenz.

Mit Trastuzumab (Herceptin ®) steht erstmals – zunächst in den USA – ein monoklonaler Antikörper für die Therapie bestimmter Formen des Mammakarzinoms zur Verfügung. Zugleich symbolisiert die Einführung dieser Therapie, die erfolgreiche Umsetzung tumorbiologischer und molekulargenetischer Grundlagenforschung in die klinische Anwendung. Der Antikörper richtet sich gegen den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche, der bei 25 – 30 % aller Brustkrebspatientinnen überexprimiert ist. Mit den gegen HER2 gerichteten Antikörpern lassen sich diese Wachstumssignale in der Zellkultur und im Tiermodell bei HER2-überexprimierenden Tumoren spezifisch unterdrücken. Nachdem 1992 die Humanisierung des Antikörpers gelungen war, begann die klinische Prüfung bei Brustkrebspatientinnen mit HER2-Überexpression. Die Anwendung von Trastuzumab erwies sich als effektiv und verträglich, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie. Im September 1998 erteilte die amerikanische



Arzneimittelbehörde (FDA) die Zulassung von Trastuzumab, zunächst für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit nachgewiesener HER2-Überexpression.

In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, ob (analog zum Mammakarzinom) für Her2/neu-Überexpression beim Adenokarzinom des Pankreas vergleichbare Korrelationen gelten. Diese wären dann Grundlage für die Entwicklung eines Behandlungskonzeptes für das Pankreaskarzinom.

## Methoden

Zur Bestimmung der Her2/neu-Expression wurde Tumormaterial von insgesamt 20 Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom verwendet. Sämtliche Resektate waren histologisch gesicherte, duktile Adenokarzinome des Pankreas. Klinische Daten zum postoperativen Verlauf (Rezidiv, Tumormarkerverlauf, klinischer Verlauf) waren verfügbar.

## Immunhistochemie

Das paraffineingebettete Resektatmaterial wurde zu 4µm Dünnschnitten verarbeitet, mit Xylol deparaffinisiert und in 96 % Alkohol, 50 % Alkohol und zuletzt in Aqua bidest rehydriert. Anschließend wurden die Präparate in Citratpuffer bei 104°C gekocht. Die weitere immunhistochemische Färbung wurde automatisch im DAKO TechMate 500plus durchgeführt, unter Verwendung von DAKO c-erb B2 polyklonalen Antikörpern und APAAP Farbreaktion. Zur Beurteilung des Expressionsgrades wurde der Dünnschnitt eines Her2/neu hochexprimierenden (3+) Mammakarzinoms als Referenzschnitt mitgefärbt.

## Ergebnisse

- Starke Überexpression (3+): kein Patient
- Mäßige Überexpression (2+): 3 Patienten
- Keine Überexpression (-): 17 Patienten

## Histopathologische Stadien/klinische Verläufe

- Mäßige Überexpression (2+):
  - 2/3 Patienten: pT2 N1 M0 G2; Rezidivfrei seit 52 bzw. 96 Wochen
  - 1/3 Patienten: pT3 N1 M0 G3; Rezidiv 4 Monate post OP, nach kurzzeitigem Therapieansprechen schneller Progreß
- Keine Überexpression (-)
  - 9/17 Patienten: pT3 N1 M0; mäßig bis schlecht differenziert
  - 8/17 Patienten: pT3 N0 M0; mäßig bis schlecht differenziert
  - Rezidivfreies Intervall von 11 bis 127 Wochen

## Zusammenfassung

In der untersuchten Gruppe von 20 Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen Her2/neu-Überexpression und klinischem Verlauf, zumal in keinem der Resektate eine starke Überexpression (3+) gesehen werden konnte. In der kleinen Patientengruppe der Her2/neu mäßig überexprimierenden Pankreaskarzinome wichen die klinischen Verläufe stark voneinander ab. Daher ist eine Korrelation zwischen Her2/neu-Überexpression und klinischem Verlauf in Analogie zum Mammakarzinom abschließend nicht beurteilbar. Eine Therapieoption mit Trastuzumab (Herceptin®) wie beim Mammakarzinom ist bei den untersuchten Patienten nicht gegeben; Voraussetzung hierfür wäre eine starke (3+) Überexpression. Bei einer mäßigen Überexpression wäre ein Therapieerfolg nicht zu erwarten.

Da in bisher erhobenen Untersuchungen zur Her2/neu-Expression des Pankreaskarzinoms an ebenso wenigen Patienten vereinzelt von starken Überexpressionen bis zu 45 % der untersuchten Proben berichtet wurde [194, 195], die Datenlage insgesamt allerdings sehr heterogen erscheint, werden wir unsere Daten an ca. 100 weiteren Patienten überprüfen, um die Therapieoption mit Herceptin® für den größten Teil der Patienten auszuschließen. Derzeit scheint es nicht gerechtfertigt routinemäßig die Expression von Her2/neu zu überprüfen, da es unwahrscheinlich erscheint, daß dies therapeutische Konsequenzen hätte.

### 4.5.5 *ras*-Mutationsanalyse mit PNAs im peripheren Blut - Strategie zur Frühdiagnostik und Therapieplanung

Karzinogenese beinhaltet die stufenweise Akkumulation genetischer Veränderungen, die das komplexe Gleichgewicht der Zelle (Homöostase) zerstören. Dabei werden fundamentale biologische Prozesse wie der Zellzyklus, die Differenzierung und der programmierte Zelltod (Apoptose) beeinflusst. Die frühen molekularen Stadien betreffen den funktionalen Verlust von Tumorsuppressorgenen und die Aktivierung von Protoonkogenen, beispielsweise durch Punktmutationen oder Deletionen. Für das Pankreaskarzinom liegt eine hohe Inzidenz in Veränderungen im *ras*-Protoonkogen und in den Tumorsuppressorgenen p53, p16 und DPC4 vor. Diese Veränderungen differenzieren potentiell zwischen Tumorgewebe und normalem bzw. entzündetem Gewebe. Mutationen im K-ras-Onkogen korrelieren im Fall des Pankreaskarzinoms zu ca. 80 %. Für das Tumorsuppressorgens p53 liegt die Frequenz der Mutation bei ca. 50 % [196].

Das *ras*-Protein liegt frei im Cytosol als biologisch inaktives Vorläufermolekül (p21<sup>prec</sup>) vor. Erst nach einer Reihe von spezifischen posttranslationalen Modifikationen wird das Vorläufermolekül in die membranassoziierte Form überführt, welche Prozesse der intrazellulären Signal-

transduktionskette vermittelt. Den für die Transformation der Zelle essentiellen Schritt der Modifikationen stellt die Farnesylierung des Proteins dar, eine Reaktion, die durch die Farnesylproteintransferase (FPTase) katalysiert wird. *Ras*-Proteine sind kleine GTP-bindende Proteine (21 kD). Mittels GDP Austauschfaktoren (GDP Exchange Faktor, GEF) wird die biologisch neutrale *ras*-GDP Form in die aktive *ras*-GTP Form überführt, welche über eine komplexe Signalkette letztlich zur Zellteilung führt. In dieser Form verbleibt das Protein nur sehr kurze Zeit, da das *ras*-Protein selbst eine GTPase Aktivität besitzt (vermittelt durch GTPase aktivierendes Protein). Mutationen im *ras*-Onkogen betreffen gerade diese GTPase Aktivität mit der Konsequenz unausgeglichener Stimulation der Zellproliferation.

Der erste notwendige Schritt bei dieser Serie posttranslationaler Modifikationen, ist die Bindung einer Farnesyleinheit an das C-terminale Cystein des Tetrapeptides CaaX. Diese Erkenntnisse führten zu der Hypothese, daß FPTase eine antitumorale Wirkung bei Tumoren mit mutiertem *ras* aufweisen könnte. Die Wirkung von FPTase-Hemmern wurde bei einer großen Anzahl von präklinischen Systemen demonstriert. FPTase-Hemmer weisen ein breites Spektrum einer antitumoralen Aktivität auf, und diese Aktivität korreliert nicht mit dem Vorhandensein oder dem Fehlen von *ras*-Mutationen. Die Folge dieses breiten Spektrums von FPTase-Hemmern besteht darin, daß diese Aktivität in der Klinik nicht unbedingt mit dem *ras*-Mutationsstatus korreliert.

R115777 ist ein nonpeptidomimetischer, kompetitiver FPTase-Hemmer, von dem nachgewiesen wurde, daß er *in vitro* und *in vivo* eine präklinische Wirksamkeit gegen eine große Anzahl von Pankreaskrebszelllinien aufweist. Zusätzlich wurde R115777 in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden mit Gemcitabin kombiniert und zeigte eine gute Verträglichkeit. In mehreren präklinischen Tests wurde nachgewiesen, daß R115777 das Wachstum von Tumoren hemmt, die durch H-*ras*, K-*ras* und N-*ras* transformiert werden.

Bei Nacktmäusen mit subkutanen T24 Zelltumoren hemmte R115777 das Tumorwachstum um 56 %, 84 % bzw. 86 % nach 15-tägiger Gabe, verabreicht als orale Dosierung (BID) von 6,25, 12,5 und 25 mg/kg/Tag. Bei Nacktmäusen mit menschlichen K-*ras*-transformierten LoVo Kolontumoren hemmte R115777 das Tumorwachstum um 11 %, 68 % bzw. 81 % nach 32-tägiger Gabe, verabreicht in Dosierungen von 25, 50 und 100 mg/kg.

Eine weltweit doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Gemcitabin plus Placebo versus Gemcitabin plus R115777 bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, wird von der Arbeitsgruppe als Studienleitung für Deutschland betreut. Die Rekrutierung wird Mitte Februar 2001 abgeschlossen sein. Patienten, die in unserer Klinik an dieser Therapiestudie teilnehmen und zusätzlich damit einverstanden sind, daß ihr Untersuchungsmaterial

weiterverwendet werden darf, können dann auf *ras*-Mutationen untersucht werden.

Die Entwicklung der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und der Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus haben unter anderem entscheidend zur Detektion der K-ras- Punktmutationen beigetragen. Gegenwärtig werden hauptsächlich die allelspezifische PCR (PCR-ASA) und die PCR-RFLP methodisch zum Nachweis von Punktmutationen genutzt [197]. Mit Hilfe der allelspezifischen PCR werden hinsichtlich der spezifischen Mutationen Sensitivitäten im Bereich von 1,0 – 0,01 % der eingesetzten genomischen DNA erreicht. Der Nachweis jeder individuellen Mutation erfordert hier den Einsatz entsprechend individueller, allelspezifischer Oligonukleotide. Die Analyse mittels Generierung artifizieller Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen (PCR-RFLP) benötigt keine multiplen allelspezifischen Primer. Bei dieser Methode werden sog. „mismatch-primer“ eingesetzt, welche zur Generierung einer palindromischen DNA-Sequenz im Wildtypallel führt und mit einem entsprechenden Restriktionsenzym gespalten werden kann. Die mutierten Allele verhalten sich resistent. Um die mutierten Allele selektiv anzureichern, werden die gespaltenen PCR Produkte repetitiver PCR-RFLP Zyklen unterworfen und im Agarosegel analysiert. Diese Methode erreicht eine Sensitivität von 0,01 %. Der Nachteil dieser Methode in der klinischen Diagnostik liegt in dem hohen Zeitaufwand und zunehmender Fehler der Taq-Polymerase, auf Grund der hohen Zykluszahlen der PCR.

Kürzlich wurden Protokolle entwickelt, die als „PCR-clamping“ bezeichnet werden und auf den Einsatz sogenannter PNAs (peptide nucleic acids) basieren [198, 199]. PNAs mimen Oligonukleotide, die an Stelle des Ribose-Phosphat-Rückgrats peptidähnliche Einheiten (2-aminoethyl-glycine) enthalten. Dies führt thermodynamisch gesehen bei vollständiger Basenpaarung auf der einen Seite zu festeren, sequenzspezifischen Wasserstoffbrückenbindungen, auf der anderen Seite sind PNA/DNA-Hybride bei Einzelbasen-Fehlpaarungen eher destabilisiert [200-202]. Da die modifizierten Oligomere nicht elongiert werden können, wird die Amplifikation mittels etwas außerhalb, aber überlappend liegender PCR-Primer, inhibiert. Mit Hilfe dieser modifizierten Oligomere läßt sich die Amplifikation der Wildtypallele supprimieren. Die hier erreichte Sensitivität lag bei 0,1 % (1 mutiertes Allel pro 1000 Wildtyp-Allelen). Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, daß hinsichtlich der Frühdiagnostik und des postoperativen Monitorings von Patienten die Entwicklung hoch sensibler molekularer Methoden mit relativ geringem Zeitaufwand erwünscht ist.

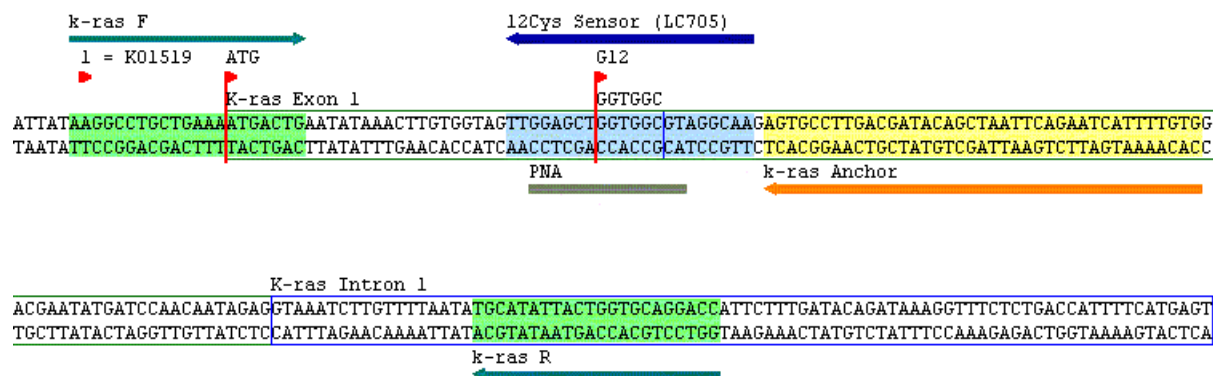
## Bisherige Ergebnisse

In Kooperation mit TIB MOLBIOL (Berlin) wurde ein alternativer Weg zur Detektion der K-ras-Mutationen im Kodon 12 entwickelt. Mit Hilfe der LightCycler-Technologie und Verwendung des Hybprobe-Formates [203], lassen sich hochspezifische Schmelzpunktanalysen durchführen. Das Prinzip dieser fluoreszenzgestützten Methode mit Hybridisierungsproben (Hybprobes) beruht auf der Verwendung eines als Donor bzw. Anker (anchor) und eines als Akzeptor bzw. Sensor bezeichneten Oligonukleotides, welche zwischen den PCR-Primern unmittelbar benachbart an die Zielsequenz binden (Abbildung 19). Das als Akzeptor bezeichnete Oligonukleotid ist am 5'-Ende mit dem Fluoreszenzfarbstoff LC 640 oder LC705 markiert, während das als Donor bezeichnete Oligonukleotid am 3'-Ende mit Fluorescein markiert ist. In dieser Konfiguration kommt es nach Anregung des Fluoresceins durch Licht zum Energietransfer (Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer, FRET) vom Donorfarbstoff auf den Akzeptorfarbstoff und der daraus resultierende Anstieg der Intensität der emittierten Fluoreszenz wird gemessen. Nur wenn beide Sonden unmittelbar benachbart (10 - 100 Å) an die Zielsequenz binden, wird ein Fluoreszenzsignal erzeugt. Während jeder Amplifikationsrunde werden sowohl Wildtypallel als auch das mutierte Allel amplifiziert, da die PCR-Primer außerhalb der Mutation liegen. Am Ende jeder Annealingphase der PCR wird die Intensität der Fluoreszenz detektiert. Nach 40-45 Zyklen wird eine Schmelzpunktanalyse durchgeführt. Während dieser Phase werden die Amplifikationsprodukte einem kontinuierlich steigendem Temperaturgradienten von 40°C bis 85°C (0,1°C - 0,5°C/Sek.) ausgesetzt und die daraus resultierende Abnahme der Fluoreszenzintensität detektiert. Im Idealfall lassen sich so mutationsspezifische Schmelzprofile aufzeichnen. Aus der ersten negativen Ableitung der Fluoreszenz gegen die Temperatur ( $-dF/dT$ ), ermöglicht die LightCycler-Software eine einfache Identifikation des Schmelzpunktes der Amplifikate als Schmelzpeak (Abbildung 20 und Abbildung 21). Die Hybridisierungs-Sonden können neben der Genotypisierung auch für die absolute Quantifizierung genutzt werden. Voraussetzung für die Quantifizierung der Mutationsallele aber ist die vollständige Unterdrückung der vom Wildtypallel erzeugten Fluoreszenz. In diesem Fall korreliert die gemessene Fluoreszenz direkt mit der in der Reaktion gebildeten PCR-Produktmenge der mutierten Zielsequenz und ermöglicht eine absolute Quantifizierung der Amplifikate (Real-time PCR).

In Abbildung 19 sind die Positionen bzw. die Orientierungen der PCR-Primer, Hybridisierungs-Sonden und des PNA dargestellt. Für zwei Punktmutationen im Kodon 12 des K-ras-Onkogens (Gly⇒Val; Gly⇒Cys) wurden Hybprobe-Formate entwickelt. Nach Amplifikation der Ziel-DNA und anschließender Analyse konnten deutliche Unterschiede der Schmelzpunkte ( $T_m$ ) detektiert werden. Für das Wildtypallel GGT (Gly) ergab sich ein  $T_m$  von 65,9 °C, für die Mutation GAT (Asp) ein  $T_m$  von 60,8 °C und für die Mutation TGT (Cys) ein  $T_m$  von 70,0 °C. Die

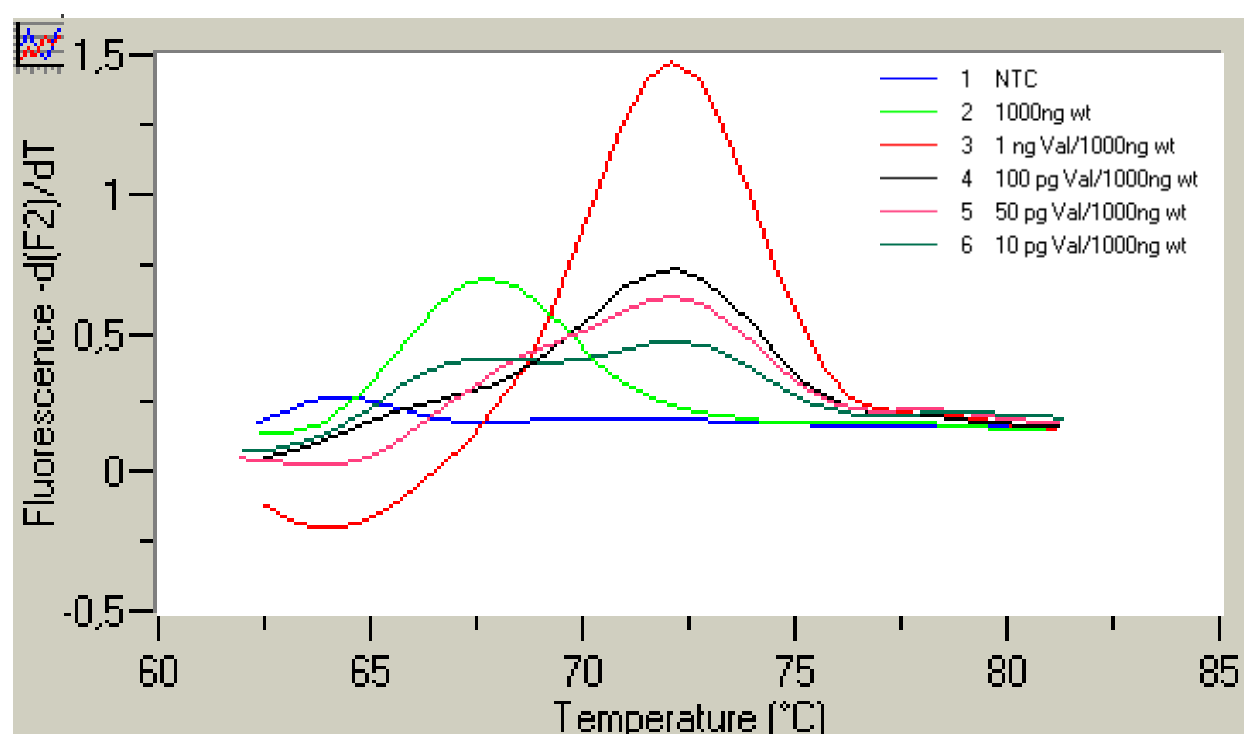
bisherigen Optimierungsversuche wurden mit synthetischen Oligonukleotiden, mit den spezifischen Punktmutationen, als Target-DNA durchgeführt. Um dieses System an komplexer, genomischer DNA zu überprüfen, wurde genomische DNA aus klinischen Proben präpariert und analysiert, von denen bekannt war, daß diese die Cys-Mutation im Kodon 12 tragen. Als homozygote Wildtyp-DNA wurde humane Plazenta-DNA eingesetzt. Die Ergebnisse der Schmelzpunktanalysen waren heterogen. Zwei unterschiedlichen Proben genomischer DNA mit der Cys-Mutation, konnten nicht mehr eindeutig und einheitlich dem zuvor ermittelten Schmelzpunkt von 70.0°C zugeordnet werden. Dies läßt sich zum einen durch die komplexe, hochmolekulare genomische DNA und zum anderen durch den hohen Anteil von Wildtyp DNA (heterozygot) erklären. Dieses Problem konnte durch die Verwendung von einem wildtypspezifischen PNA (PNA 15) umgangen werden. Nach Optimierung des PCR-Assays (PNA-Konzentrationen, etc.) und der PCR-Bedingungen (Temperaturen, Zeiten, etc.) konnte in allen Proben der Wildtyphintergrund in der Fluoreszenzdetektion quantitativ unterdrückt werden (Abbildung 20). Die jetzt durchgeführten Analysen des Schmelzpunktes ergaben für beide klinischen Proben einen Wert von 69,2 °C. Obwohl während der PCR auch die Wildtyp-DNA amplifiziert wurde, war der gemessene Anstieg der Fluoreszenzintensität ausschließlich auf die jeweilige Punktmutation zurückzuführen. Als Wildtyp-Kontrolle wurde humane Plazenta-DNA (Sigma) eingesetzt.

Der nächste Schritt beinhaltete die Optimierung und Bestimmung der Sensitivität des Fluoreszenz-Assays. Es wurden  $Mg^{2+}$ -Konzentrationen (2 mM – 10 mM), PNA-Konzentrationen (0.15 µM – 5 µM) sowie nichtionische Detergenzien (DMSO, Tween-20) und die PCR-Bedingungen (Zeiten; Temperaturen und Zyklen) variiert und optimiert. Hierfür wurde genomische DNA aus Zellen der Kolonkarzinomlinie SW 480, die bezüglich der Kodon 12 Punktmutation GGT (Gly)  $\Rightarrow$  GTT (Val) –Transversion- homozygot ist, präpariert. Anschließend wurden logarithmische Verdünnungsreihen (100 ng – 10 pg) hergestellt und zusammen mit 100 ng Wildtyp-DNA gemessen. Für dieses System konnte eine Sensitivität von  $0.5 - 1.0 \times 10^{-3}$  erreicht werden. Im untersten Sensitivitätsbereich  $1 - 5 \times 10^{-4}$  wurde deutlich, daß die Wildtyp-DNA nicht vollständig unterdrückt wurde. Nach Synthese eines um eine Base verlängerten PNA-Oligomers und weiterer Optimierungsversuche des Assays in Gegenwart von 1 µg Wildtyp-DNA, konnten wir für dieses System eine Sensitivität von  $10^{-5}$  erreichen (Abbildung 20). Dies entspricht ca. 2 mutierten Zellen (4 Allele) von 100.000 Wildtypzellen (200.000 Wildtypallelen). Darüber hinaus erlaubt dieses Format die Genotypisierung und simultane Quantifizierung der Ziel-DNA.



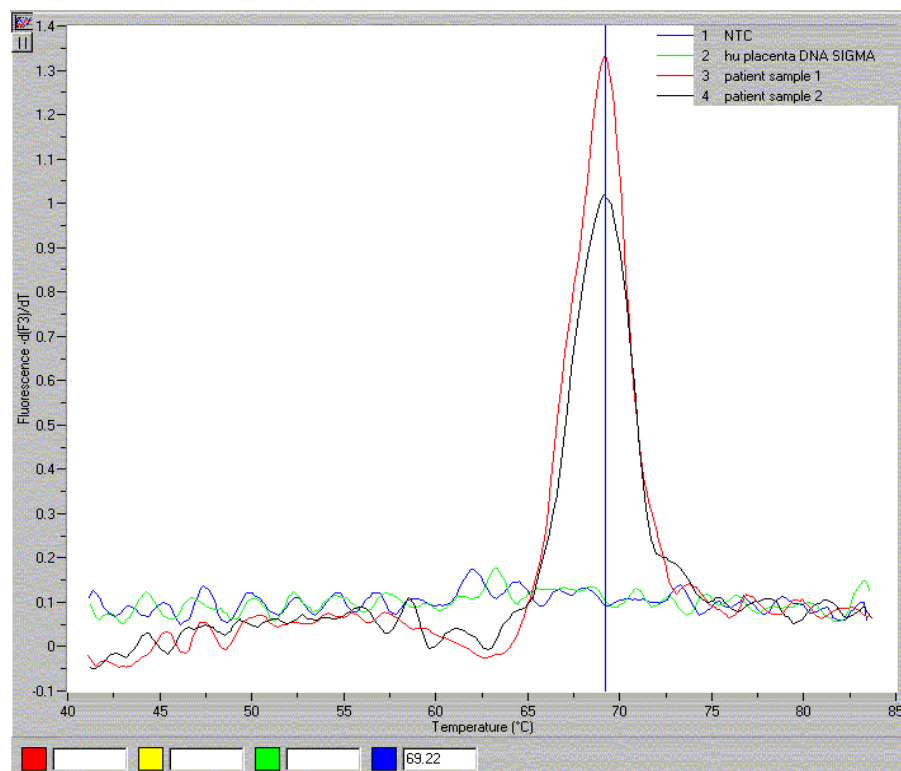
**Abbildung 19: K-ras-Sequenz**

Darstellung der Positionen und Orientierungen der Primer, Hybridisierungssonden und des PNA-Oligomers



**Abbildung 20: Verdünnungsreihe**

Darstellung der Schmelzpeaks nach Schmelzpunktanalysen zur Bestimmung der Sensitivität des PNA-Assays in Gegenwart von 1000 ng humaner Placenta-DNA (Val = DNA aus Zellen der Zelllinie SW 480; homozygot für 12 Val Mutation)



**Abbildung 21: Schmelzpunktanalyse**

Darstellung der Fluoreszenzpeaks nach Schmelzpunktanalysen von zwei Patientenproben (12 Cys Mutation) in Gegenwart des Wildtyp PNAs.

#### Ausblick:

Ziel des vorgestellten Projektes ist die Entwicklung und Etablierung molekularer, klinisch relevanter Methoden in der Pankreasdiagnostik. Für das sehr schwer frühzeitig zu diagnostizierende Pankreaskarzinom, liegt der Schwerpunkt des hier beschriebenen Projektes auf einer Nachweismethode der für die Pankreaskarzinogenese relevanten Punktmutationen des K-ras-Onkogens im Kodon 12 (Gly⇒Cys; Gly⇒Val; Gly⇒Asp). Hinsichtlich einer möglichen Frühdiagnostik und dem „Monitoring“ von Patienten während einer adjuvanten antitumoralen Therapie, ist eine Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität erwünscht, welche die Analyse auch minimaler Resterkrankungen in peripheren Blutproben ermöglicht. Die Hauptschwierigkeit bei diesen Untersuchungen bildet der sehr hohe Anteil des Wildtypallels, welches methodisch zu Interferenzen führt und ein Verlust der Sensitivität zur Folge hat. Für bislang zwei Punktmutationen im Kodon 12 (Cys und Val) konnte eine Methode entwickelt werden, welche die Detektion des Wildtys vollständig unterdrückt. Bei dieser Methode handelt es sich um die Kombination der Fluoreszenz-PCR (LightCycler; Hybprobe-Format) in Gegenwart von PNAs (protein nucleic acids). Obwohl während der PCR, Wildtypallel und mutiertes Allel amplifiziert werden, kann durch Schmelzpunktanalysen ausschließlich die spezifische Punktmutation nachgewiesen werden, da durch die festere Hybridisierung der PNAs an die Wildtypsequenz, die die Bindung des Sensors unterbindet, ein Anstieg der Intensität des Fluoreszenzsignals unterdrückt wird. In



ersten Experimenten soll die Sensitivität und Spezifität des Systems bestimmt werden. Weiterhin soll diese sehr schnelle Detektionsmethode für weitere Punktmutationen im Kodon 12 des K-ras-Onkogens (Cys, Asp) und im Tumorsuppressorgen p53 (Kodon 273, G to A; Arg to His) optimiert und etabliert werden. Die bereits asservierten und weiterhin zu asservierenden klinischen Proben, sollen hinsichtlich aller erwähnten Punktmutationen analysiert werden. Hierzu stehen sowohl Primärtumorgewebe als auch periphere Blutproben gut dokumentierter Patientenverläufe zur Verfügung. Ferner stehen Paraffin-Blöcke von 150 klinischen Proben für diese Untersuchungen bereit.

Ein weiterer Schwerpunkt soll die Analyse von Patienten bilden, die eine palliative Therapie mit Farnesyltransferasehemmern erhalten. Zur Zeit befinden sich 24 Patienten aus unserem Zentrum in oben beschriebener Phase-III-Studie. Ziel ist es zu klären, ob es im Verlauf dieser Therapie zu molekularen Veränderungen hinsichtlich der Punktmutationen kommt. Durch die Dokumentation von Patientenverläufen hinsichtlich der Genotypisierung und der quantitativen Analysen (Kinetik) der K-ras-Mutationen, soll weiterhin geklärt werden, ob diese Methode eine Risikoabschätzung hinsichtlich der Metastasierung und Ausbildung von Sekundärtumoren erlaubt. Die Patienten wurden über die Durchführung dieser Untersuchungen aufgeklärt und bestätigten dies im Rahmen ihrer Einwilligungserklärung.

Eine Progression unter Therapie mit Farnesyltransferasehemmern, legt die Vermutung nahe, daß nicht direkt K-ras regulierte, sondern alternative Schritte der Signaltransduktionskette zur Karzinogenese beitragen. *In vivo* Untersuchungen zeigten beispielsweise [204], daß in Gegenwart von Farnesyltransferasehemmern das *ras*-Protein durch die Geranyltransferase modifiziert wird (Geranyl-Geranylisierung; K-ras-GG). In wieweit aber K-ras-GG funktional in nachgeschalteten Prozessen der Zellproliferation eingreift ist bislang unklar.

#### **4.5.6 Zweitlinientherapie mit Paclitaxel**

Das mediane Überleben der Studien mit Gemcitabin bei inoperablen Pankreaskarzinomen beträgt zwischen 4,8 und 6,3 Monate [81-83, 97]. In zahlreichen Untersuchungen wird gegenwärtig eine weitere Optimierung der Therapieergebnisse durch Kombination von Gemcitabin mit anderen Zytostatika wie 5-FU [103, 105, 107, 112, 123, 205], Cisplatin [115, 206] oder den Taxanen [118, 207-210] geprüft. Durch die Zunahme von Patienten mit Gemcitabin-Therapien erhöht sich die Zahl der Behandelten, bei denen häufig erst nach längerem Krankheitsverlauf ein bildgebend faßbarer Progreß dargestellt wird. Entscheidend dabei ist, daß sich diese Patienten häufig noch in gutem klinischen Zustand befinden.

Die Wirkung von Paclitaxel auf die humanen Pankreaskarzinomzellreihen PC-Sh und PC-Zr

konnten Liebmann et al. [211] an zytotoxischen Assays demonstrieren. De Greve et al. konnten *in vitro* für 7 von insgesamt 17 humanen Pankreaskarzinom-Zelllinien eine signifikante zytostatische Aktivität von Paclitaxel zeigen. Hierbei war eine 24stündige Exposition weitaus effektiver als die vierstündige oder prolongierte 96-stündige Therapie. Bei der 24stündigen Exposition waren im IC-50-Test zur mindestens 50%igen Reduktion der Zellmasse allerdings, im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, verhältnismäßig hohe Konzentrationen von Paclitaxel notwendig. *In vivo* zeigte Paclitaxel nur bei einem Teil der auf Nacktmäuse transferierten Heterotransplantate biologische Aktivität: Während bei einer Maus eine komplette sowie bei einer weiteren eine partielle Remission erreicht wurde, konnten bei den restlichen 3 der 5 Mäuse kein antiproliferativer Effekt gezeigt werden [212].

Ausgehend von den Resultaten dieser nachgewiesenen zytotoxischen Aktivität bei humanen Pankreaskarzinomzellen wurde Paclitaxel, sowie später auch Docetaxel, in klinischen Studien evaluiert. Über das günstigste Schema in der zytostatischen Therapie mit der Substanzklasse der Taxane besteht noch kein Konsens. In den letzten Jahren wurden Modifikationen in Dosis, Infusionsdauer und Zeitintervall untersucht. Die meisten Therapiestudien mit Paclitaxel benutzen ein dreiwöchentliches Schema mit 3-, 24- oder 96stündiger Infusion und mit Dosierungen von 135 bis zu 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (Tabelle 18).

Für die wöchentliche Anwendung von Paclitaxel und Docetaxel war das Toxizitätsprofil im Vergleich zu den dreiwöchigen Schemata weitaus günstiger. Allerdings finden sich in dieser Beurteilung bislang, im Unterschied zu anderen Tumorentitäten, nur sehr wenige Untersuchungen mit gastroenterologischen Malignomen. Eine Phase-I-Studie an weit fortgeschrittenen Tumorstadien verschiedener Entitäten zeigte, für 38 zum Teil mehrfach vorbehandelte Patienten, ein günstiges Toxizitätsprofil von Docetaxel in wöchentlicher Gabe. So lag die höchste hämatologische Toxizität im Auftreten einer Leukopenie nach WHO-Grad III, bei 14 % der Behandelten. Die dosislimitierende Toxizität dieser Untersuchung war ebenfalls ein dosisabhängiges Fatigue-Syndrom sowie Asthenie [213].

Für Paclitaxel zeigen weitere Untersuchungen mit wöchentlicher Gabe von 80 - 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche ein mildes Toxizitätsprofil. Bei ebenfalls zumeist vorbehandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, Mamma- oder Ovarialkarzinom, trat bei weniger als 20 % der Behandelten eine Hämatotoxizität nach WHO-Grad III oder IV auf. Auch die Rate symptomatischer Toxizitäten war, abgesehen von Alopezie, gering (annähernd keine nach WHO-Grad III) [214-218]. In einer neueren großen Studie mit dem wöchentlichen Paclitaxel-Schema an insgesamt 200 Patienten mit metastasierten Mammakarzinomen, betrugen die Toxizitäten nach WHO-Grad III/IV 6 % für Anämie sowie 17 % für Leukozytopenie [219]. In einer

Phase-I/II-Studie zeigten Löffler et al. an 50 vorbehandelten Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (gynäkologische Malignome, Hals-Nasen-Ohren-Tumoren, Pankreas-, Magen-, Ösophagus- und Bronchialkarzinom) ein ähnliches Toxizitätsprofil: In den Dosisstufen 80 und 90 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche kam es nur bei zwei beziehungsweise einem von 20 Patienten zu einer zweit- oder drittgradigen Hämatotoxizität. Die häufigste symptomatische Toxizität in der Untersuchung von Löffler et al. war eine komplette, jedoch reversible Alopezie bei 14 % der Therapierten. Mucositis war bei einem Viertel der Patienten nachweisbar, jedoch stets milde (WHO-Grad I), Diarrhoen und Übelkeit waren nur bei etwa 5 % nach WHO-Grad II oder höher einzuordnen. Über eine verstärkte Müdigkeit und Asthenie entsprechend WHO-Grad I berichtete ein Viertel der Behandelten [220].

### **Wöchentliche Therapie mit Paclitaxel als Zweitlinientherapie**

In der seit 1997 eingeleiteten Studienkonzeption beim Pankreaskarzinom wurden Patienten mit Gemcitabin und - im Rahmen der Phase-I/II-Studie - einer Kombination von Gemcitabin mit Folinsäure und 24-stündiger Infusion von 5-Fluorouracil als Erstlinientherapie behandelt. Patienten, die unter diesen Therapieoptionen einen in Computertomographie oder Kernspintomographie gesicherten Progreß der Erkrankung zeigten und einen dennoch guten Allgemeinzustand aufwiesen (Karnofsky-Index von mindestens 70 %), kommen für eine Zweit- oder Drittlinientherapie mit Paclitaxel in Betracht. Insgesamt konnten bis November 2000 dreiundzwanzig Patienten im Rahmen individueller Heilversuche behandelt werden. Ausschlußgründe für die Therapie waren insbesondere deutlicher klinischer Progreß mit Einschränkung des Allgemeinzustands oder die Ablehnung einer weiteren Therapie durch den Patienten.

### **Behandlungsschema**

Aufgrund des weitaus günstigeren Toxizitätsprofils wurden die Patienten mit einem wöchentlichen Therapieschema behandelt. Das Schema besteht aus der einmal wöchentlichen Gabe von Paclitaxel an 6 aufeinanderfolgenden Wochen mit Pause in Woche 7, danach folgt die Wiederholung bis zum Therapieende.

Paclitaxel steht zur Infusion fertig gelöst in Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl, entsprechend Cremophor EL, und 50,17 Vol.-% Ethanol als Taxol® von der Firma Bristol Arzneimittel GmbH, München, zur Verfügung. 1 Ampulle zu 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel. Die Substanz wurde in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Aufgrund der möglichen Freisetzung von Bis(2-ethylhexyl)phtalat aus PVC-Behältnissen durch den Träger Cremophor EL, sollte die Infusion aus einem PVC-freien System erfolgen. Die Infusion erfolgte über 90 Minuten. Trotz der verhältnismäßig gering emetogenen Wirkung erhielten alle Patienten eine intravenöse antieme-

tische Prophylaxe mit Alizaprid. Zur Verhinderung einer Hypersensitivitätsreaktion, erfolgte vor jeder Therapie die intravenöse Verabreichung eines Antihistaminikums, eines H<sub>2</sub>-Rezeptorblockers sowie die Gabe von Dexamethason 15 Minuten vor Beginn der Therapie. Die initiale Dosis des Kortikoids lag bei 12 mg, mit möglicher Dosisreduktion nach mehrmaliger Paclitaxel-Verabreichung ohne Nebeneffekte.

Die erste Paclitaxel-Dosis betrug 90 mg absolut bei allen Patienten, bei WHO-Toxizität von maximal Grad 2 wurde die Dosis in 30 mg-Schritten gesteigert. Die maximale Dosis sollte 85 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche nicht überschreiten und betrug 180 mg absoluter Dosis [221].

## Ergebnisse

Das mediane Alter der Behandelten betrug 60 Jahre (46 – 71 Jahre); 14 der 23 Patienten waren männlich. Alle Patienten hatten zu Beginn der Paclitaxel-Therapie ein metastasiertes Erkrankungsstadium (Stadium IVb, UICC 1997). Der mediane Karnofsky-Status betrug 80 % (70 – 100 %). Die mit 15 Patienten überwiegende Anzahl war zuvor im Rahmen der Phase-I/II-Studie „Gemcitabin in Kombination mit Folsäure/5-Fluorouracil“ behandelt worden. Für 5 Patienten war die vorgestellte Therapie bereits die dritte Behandlungslinie. Sie hatten Vortherapien mit Gemcitabin als Monotherapie oder/und in Kombination mit Folsäure/5-Fluorouracil (24h) erhalten. Die mittlere Dauer der Gemcitabin-haltigen vorherigen Therapieschemata betrug 39 Wochen (6 bis 98 Wochen) bis zum bildmorphologisch gesicherten Progreß (Tabelle 18).

**Tabelle 18      Patientencharakteristika**

|  | <b>n</b>      |
|--|---------------|
| <b>Anzahl Patienten</b>                                      | 23            |
| Männlich   | 14            |
| Weiblich   | 9             |
| Alter Median (Bereich) Jahre                                 | 60 (46 - 71)  |
| Karnofsky-Index Median (Bereich) %                           | 80 (70 - 100) |
| <b>Vortherapie:</b>  |               |
| Stadium vor Beginn einer Therapie mit Gemcitabin (UICC 1997) |               |
| III  | 2             |
| IV a   | 8             |
| IV b   | 13            |
| Stadium bei Therapiebeginn mit Paclitaxel                    |               |
| IV b   | 23            |

|  | n           |
|--|-------------|
| <b>Schema der Vortherapie:</b>                             |             |
| GEM mono, (PACLITAXEL 2 <sup>nd</sup> line)                | 2           |
| Kombination GEM/FA/5-FU, (PACLITAXEL 2 <sup>nd</sup> line) | 15          |
| GEM mono + Kombination, (PACLITAXEL 3 <sup>rd</sup> line)  | 5           |
| Multiple Vortherapien, (PACLITAXEL 5 <sup>th</sup> line)   | 1           |
| Dauer der Vortherapie bis zum gesicherten Progreß          |             |
| Median (Bereich) Wochen                                    | 39 (6 – 98) |

Bislang wurden – bei noch laufenden Therapieserien bei zwei Patienten – 302 wöchentliche Paclitaxel-Therapien verabreicht, die mediane Anzahl pro Patient beträgt 11 (1 - 39) Therapien mit einer medianen Behandlungsdauer von 14 (1 - 63) Wochen.

Zwei Drittel der Therapien wurden mit einer wöchentlichen Dosis von mindestens 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht, die mediane Wochendosis lag bei 74 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (52 - 90 mg/m<sup>2</sup>). Die mediane absolute Dosis beträgt 120 mg (60 - 180 mg) Paclitaxel (Tabelle 19).

**Tabelle 19 Absolute Paclitaxel-Dosis**

| Paclitaxel-Dosis (absolut) | Anzahl der Therapien |
|----------------------------|----------------------|
| 60 mg                      | 2                    |
| 90 mg                      | 63                   |
| 120 mg                     | 107                  |
| 150 mg                     | 109                  |
| 180 mg                     | 21                   |

### Hämatologische Toxizität

Zur Beurteilung hämatologischer Toxizitäten wurden bei wöchentlicher Therapiegabe Blutbildkontrollen durchgeführt. Die therapieassoziierten Toxizitäten waren dabei milde:

WHO-Toxizitäten von mehr als Grad 2 traten nur bei 2 Patienten auf, je 1 Patient zeigte eine Anämie und Leukozytopenie nach WHO-Grad III; bei der Anämie bestand zudem eine gastrointestinale Blutung. Insgesamt war bei allen Therapien die Gabe von 12 Erythrozytenkonzentraten notwendig. In Verbindung mit einer WHO-Grad-II-Leukozytopenie war eine febrile Episode (Pneumonie) zu beobachten. Bei den fieberfreien Leukozytopenien wurde die Therapie in gering reduzierter Dosis fortgeführt, hierunter kam es zum spontanen Rückgang der Myelosuppression (Tabelle 20).

**Tabelle 20 Hämatologische Toxizitäten**

|                        | <i>Maximaler<br/>WHO-Grad</i> | <i>Anzahl der Patienten<br/>n=23</i> | <i>Dauer (Wochen)<br/>n=302</i> |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Hämatotoxizität gesamt | Keine                         | 5                                    |                                 |
|                        | I°                            | 9                                    |                                 |
|                        | II°                           | 7                                    |                                 |
|                        | III°                          | 2                                    |                                 |
| Thrombozytopenie       | Keine                         | 19                                   |                                 |
|                        | I°                            | 1                                    | 1                               |
|                        | II°                           | 2                                    | 2                               |
| Leukozytopenie         | Keine                         | 17                                   |                                 |
|                        | I°                            | 2                                    | 6                               |
|                        | II°                           | 3                                    | 14                              |
|                        | III°                          | 1                                    | 1                               |
| Anämie                 | Keine                         | 6                                    |                                 |
|                        | I°                            | 11                                   |                                 |
|                        | II°                           | 5                                    | 19                              |
|                        | III°                          | 1                                    | 2                               |

**Hepatorenale Toxizität**

Bei intraindividuelle Dosisescalation wurden auch andere Organsysteme regelmäßig überwacht. Hepatotoxizität mit passagerem Transaminasenanstieg größer WHO-Grad II war bei 3 Behandelten zu beobachten. Lediglich ein Patient wies eine mehr als zweitgradige Transaminasenerhöhung im Therapieverlauf auf. Bei diesem Patienten mit ausgeprägter Lebermetastasierung lag vor Therapiebeginn bereits eine drittgradige AST/ALT-Erhöhung vor, nach Verabreichung von 150 mg absoluter Dosis, entsprechend 84 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, kam es zu einer Erhöhung auf Werte nach WHO-Grad IV. Nach Dosisreduktion um 30 mg absolut auf 63 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche blieb die Transaminasenerhöhung bislang anhaltend bei WHO-Grad II. Hier scheint eine dosisbedingte Hepatotoxizität wahrscheinlich zu sein.

Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf WHO-Grad III/IV stand stets in Zusammenhang mit einer Teilokklusion der Choledochus-Stents. In keinem Fall kam es zu einem Anstieg der Retentionswerte oder zu einer anhaltenden Hämato- oder Proteinurie.

**Tabelle 21      Hepatorenale Toxizität**

| <b>Maximale WHO-Toxizität (n=23)</b> | <b>0 - I</b> | <b>II</b> | <b>III</b> | <b>IV</b> |
|--------------------------------------|--------------|-----------|------------|-----------|
| Bilirubin                            | 19           | 4         |            |           |
| AP                                   | 14           | 6         | 2          | 1         |
| Transaminasen                        | 19           | 3         |            | 1         |
| Kreatinin                            | 22           | 1         |            |           |
| Harnstoff                            | 22           | 1         |            |           |

**Symptomatische Toxizitäten**

Wie in Tabelle 22 dargestellt, waren die symptomatischen Toxizitäten nur selten höhergradig. Ein Therapierter erlitt insgesamt 6 Episoden einer zeitlich therapieassoziierten Körpertemperaturerhöhung von über 38° Celsius. Alle Patienten mit mehr als 6wöchiger Therapie hatten einen annähernd kompletten Haarverlust. Kutane Nebenwirkungen zeigten sich bei 3 Patienten, 2 davon hatten eine dem Hand-Fuß-Symptom vergleichbare Symptomatik, ein weiterer Behandler erlitt eine trockene makulöse Hautveränderung im Rumpfbereich. Bei drei weiteren Patienten kam es zum Auftreten einer Onychodystrophie. Alle Hautveränderungen waren vollständig reversibel. Bezüglich der neurologischen Toxizität zeigte ein Patient eine deutliche Zunahme einer vorbestehenden Polyneuropathie.

**Tabelle 22      Symptomatische Toxizitäten**

|  | <b>Anzahl Patienten<br/>(n=23)</b>                | <b>Anzahl Therapiewochen<br/>(n=302)</b> |
|--|---|--|
| Medikamentenassoziiertes Fieber<br>WHO I/II° | 4   | 12                                       |
| Übelkeit/Erbrechen WHO I/II°                 | 2   |  |
| Diarrhoe<br>WHO I/II°                        | 4   | 13                                       |
| WHO III°                                     | 4   | 1  |
| Obstipation<br>WHO I/II°                     | 1   | 3  |
| WHO III°                                     | 1   | 1  |
| Müdigkeit (Fatigue); WHO I/II°               | 10  |  |
| Myalgie; WHO I/II°                           | 1   |  |
| Onychodystrophie; WHO I/II°                  | 4   |  |
| Kutane Toxizität; WHO I/II°                  | 4   |  |
| Alopezie; WHO II/III°                        | alle Patienten mit<br>Therapiedauer > 6<br>Wochen |  |

**Tumorresponse**

Die Beurteilung der Tumorresponse erfolgte vom Beginn der Therapie mit Paclitaxel an. Nach 8 - 10 Wochen war die erste bildgebende Untersuchung mittels CT oder MRT vorgesehen. Die Beurteilung des Verlaufs erfolgte nach den WHO-Kriterien. 17 der 23 Patienten hatten eine Therapiedauer von mindestens 10 Wochen und wurden infolge in einem bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) untersucht. In der CT/MRT-Beurteilung zeigten 9 der 17 Patienten einen Progreß der Erkrankung innerhalb dieses Zeitraums. Bei 5 Patienten lag ein stabiler Krankheitsverlauf (Stable disease, SD) mit medianer Dauer (progressionsfreies Intervall) von 18 Wochen (Intervall 8 - 27 Wochen) vor. Ein Patient mit ausgeprägter Peritonealkarzinose erzielte in Woche 24 eine partielle Remission und in Woche 37 eine komplette Remission in MRT, PET und CA 19-9 (Reduktion von über 100 U/ml auf Normwert).

Das mediane progressionsfreie Intervall aller 23 Patienten, einschließlich der 4 Patienten mit raschem klinischem Progreß, beträgt 14 (3 - 63) Wochen.



### Allgemeinzustand

Einerseits als grober Verlaufsparemeter für einen klinischen Nutzen, zum anderen als Ausdruck des Toxizitätsniveaus, kann die Beurteilung des Allgemeinzustands, hier ausgedrückt durch den Karnofsky-Index, dienen. Der Verlauf war bei 18 Patienten evaluierbar. Innerhalb der ersten 10 Therapiewochen zeigten 9 Patienten (50 %) einen gleichbleibenden Karnofsky-Index, 5 Patienten einen Rückgang des Karnofsky-Index. Der Rückgang betrug bei 4 Patienten 10 % und bei einem Patient 20 %.

**Tabelle 23      Verlauf des Karnofsky-Index**

| Ausgangs-Karnofsky-Index |           | Nach 10 Wochen |           |
|--------------------------|-----------|----------------|-----------|
|                          | Patienten |                | Patienten |
| 100 %                    | 1         | 100 %          | 1         |
| 90 %                     | 6         | 90 %           | 3         |
|                          |           | 80 %           | 1         |
|                          |           | 70 %           | 1         |
|                          |           | 60 %           | 1         |
| 80 %                     | 8         | 80 %           | 4         |
|                          |           | 70 %           | 2         |
|                          |           | Tod            | 2         |
| 70 %                     | 3         | 70 %           | 1         |
|                          |           | 60 %           | 1         |
|                          |           | Tod            | 1         |

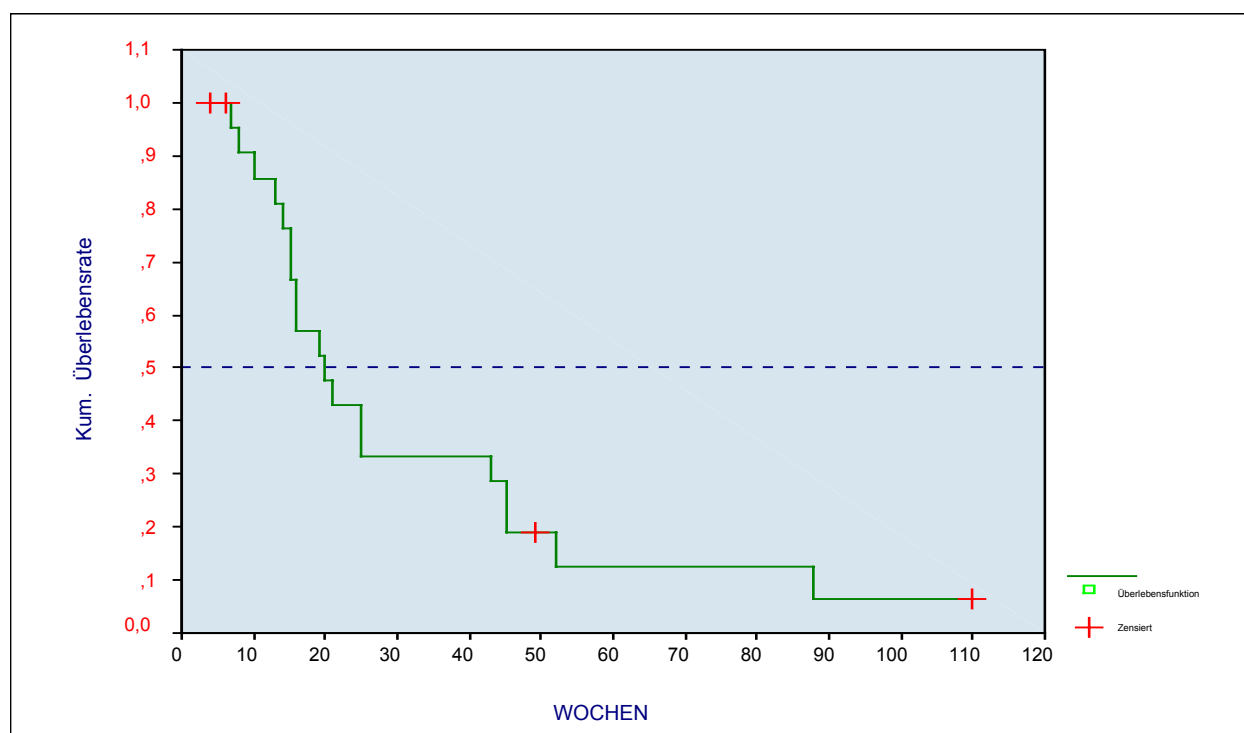
Alle Patienten mit bildgebend, mindestens stabilem Krankheitsverlauf, zeigten auch einen stabilen Karnofsky-Index. Das mediane Überleben der Patienten mit stabilem Allgemeinzustand betrug 22 Wochen ab Beginn der Paclitaxel-Therapie.

### Überleben

Alle 23 Patienten hatten zu Beginn der Zweit- oder Drittlinientherapie ein unter der Vortherapie progredientes metastasiertes Stadium. Das gegenwärtige mediane Überleben ab Beginn der Therapie mit Paclitaxel beträgt 19 (4+ - 110+) Wochen, entsprechend mehr als 4 Monate (Abbildung 24).

**Tabelle 24      Synopsis der Therapieverläufe**

|   | alle Patienten (n=23)   |
|---|---|
| Mediane Therapiedauer mit Paclitaxel            | 14 (1 - 63) Wochen  |
| Mediane Anzahl Paclitaxel-Therapien pro Patient | 11 (1 - 39)   |
| Response (CT/MRT)                               | 9 PD + 5 klinisch PD<br>5 SD<br>mediane Dauer 18 (8-27) Wochen<br>1 PR (28 Wochen)<br>1 CR (29 Wochen)<br>2 (noch nicht auswertbar) |
| Medianes Überleben ab Paclitaxel-Therapie       | 19 (4+ - 110+) Wochen   |
| Medianes Gesamtüberleben seit Initialtherapie   | 14,9 (5,5 – 72+) Monate   |



**Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben ab Beginn Paclitaxel-Therapie**

Für die gesamte Therapiesequenz Paclitaxel nach Gemcitabin +/- Folinsäure/5-FU findet sich ein Überlebensmedian von 14,9 (Intervall 5,5 – 72) Monaten (Abbildung 23).

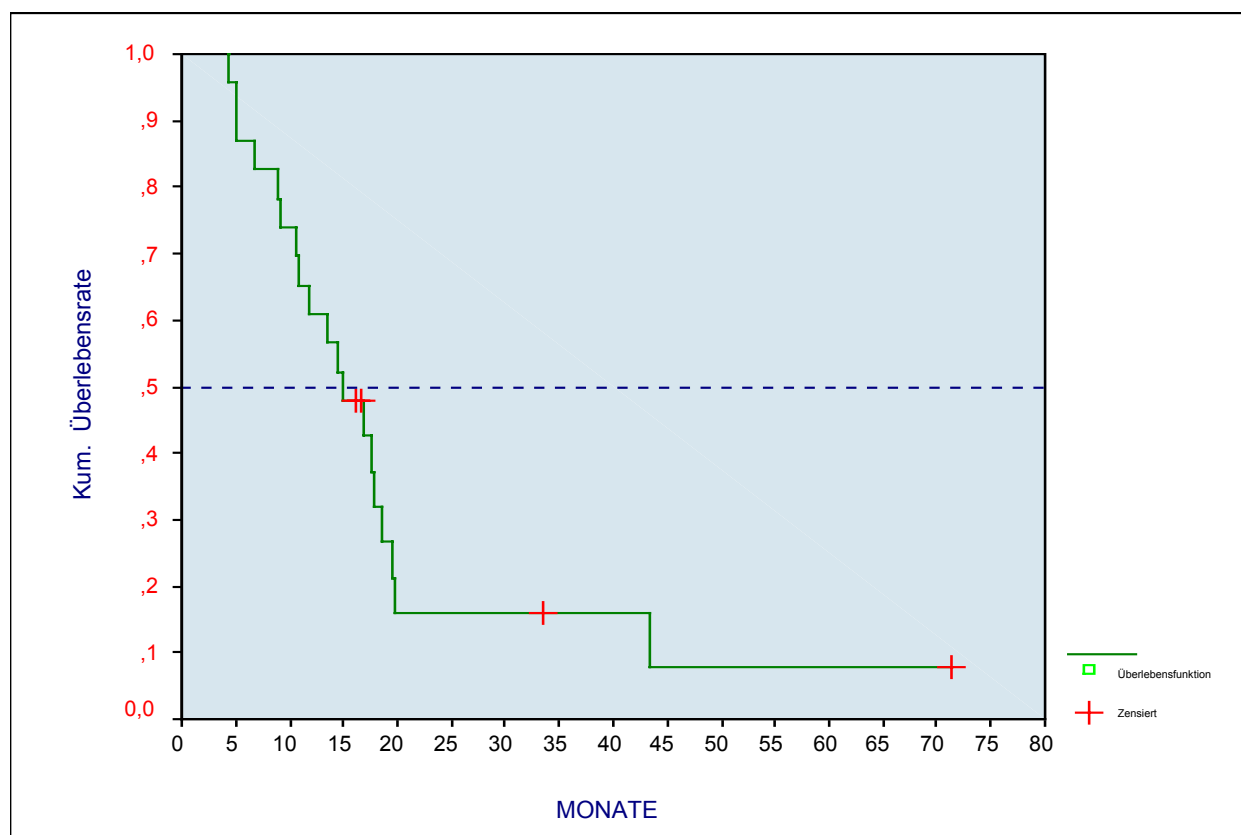


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben (Sequenz Gemcitabin - Paclitaxel)

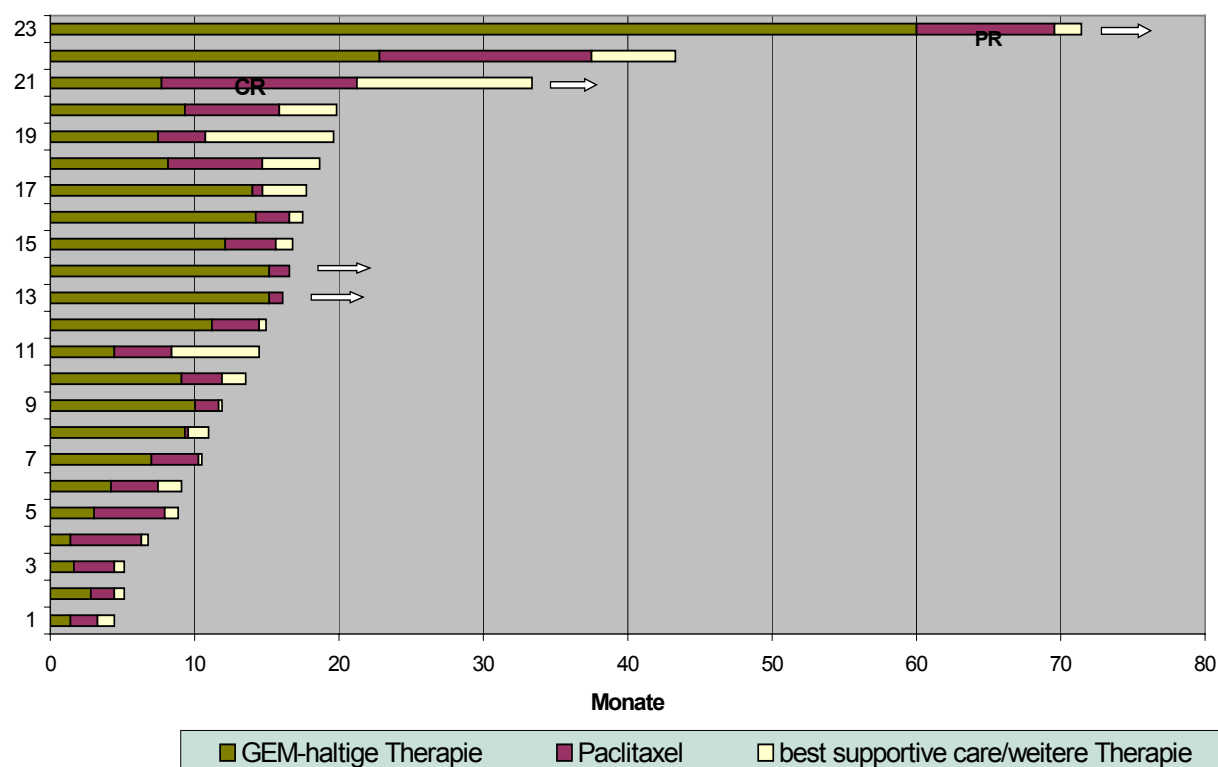


Abbildung 24: Sequentielle Behandlung einzelner Patienten

## Diskussion

Die vorliegende Untersuchung eines wöchentlichen Therapieschedules mit Paclitaxel als Zweit- oder Drittlinientherapie bei metastasierten Pankreaskarzinomen, ist mit bereits vorliegenden Ergebnissen nur schwer vergleichbar: Zwar wurden im Laufe der letzten Jahre zahlreiche Studien zur wöchentlichen Chemotherapie mit der Substanzgruppe der Taxane für anderen Tumorentitäten durchgeführt, aber den wenigen Studien mit der Anwendungsbeobachtung beim Pankreaskarzinom lag fast allen eine dreiwöchentliche Therapieabfolge zugrunde. Diese dreiwöchentlichen Therapien erfolgten als Mono- oder Kombinationstherapie in der ersten Behandlungslinie bei chemo-naïven Patienten. Zudem liegen aufgrund des tumorbedingten oft raschen klinischen Verlaufs für eine Zweitlinientherapie beim Pankreaskarzinom, im Unterschied zu anderen Tumorentitäten, keine aussagekräftigen Daten vor.

Die konventionellen Schemata im dreiwöchentlichen Abstand zeigen als „first-line“-Therapien chemo-naïver Patienten beim Pankreaskarzinom in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien, objektive Ansprechraten zwischen 0 und 20 %. Dennoch gelang es bei etwa einem Drittel der Patienten, mindestens eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs (stable disease, SD) über Monate hin zu erreichen. Unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl, die bisher im Rahmen von Phase-II-Studien in der ersten Behandlungslinie behandelt wurden, zeigt sich als Trend ein progressionsfreies Intervall von 5 - 6 Monaten; Androulakis et al. zeigten für Docetaxel ein mögliches 1-Jahres-Überleben von über 36 % der Behandelten. Diese Resultate wurden bisher noch nicht durch weitere Phase II-Studien oder einer Phase-III-Studie belegt. In Anlehnung an die für Gemcitabin evaluierte „Clinical benefit response“, zeigten zwei Studien zusätzlich die Verbesserung von Begleitsymptomen wie Müdigkeit, Anorexie, Erbrechen und Diarrhoe bei ca. 20 % der Patienten [222, 223].

Diese Therapieresultate wurden jedoch dosisabhängig von einer ausgeprägten Hämatotoxizität begleitet. Trotz des Einsatzes von rekombinanten Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) bei der Hälfte der Studienkonzepte, erlitten 40 - 100 % der Behandelten eine Leuko- und/oder Thrombozytopenie nach WHO-Grad III/IV [224]. Desweiteren bestanden hohe Raten an symptomatischer Toxizität; so mußte unter anderem, in der größten Studie mit Docetaxel, bei annähernd der Hälfte der Behandelten die Therapie aufgrund von Flüssigkeitsretention (Aszites, periphere Ödeme, Pleuraergüsse) abgebrochen werden [225, 226]. Neben der obligaten Alopezie bei allen länger Behandelten, zeigten bis zu 13 % der Therapierten Symptome wie Malaise, Abgeschlagenheit, verstärkte Müdigkeit - bei der nur grob möglichen Erfassung dieser, die Lebensqualität der Behandelten erheblich einschränkende Toxizität der Taxane.

Therapiebedingte Toxizitäten sind zumeist verantwortlich für eine Verschlechterung des Allgemeinzustands. Andererseits ist eine gute körperliche Verfassung ein wichtiger Faktor für ein verlängertes Überleben - zumal bei einer Tumorentität, die häufig mit erheblichen tumorbedingten Symptomen einhergeht. Storniolo et al. legten in ihrer Analyse von über 3000 Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen den Karnofsky-Index vor Therapie als wichtigen Einflußfaktor für das Überleben nahe: Bei einem Karnofsky-Index von 70 % betrug das mediane Überleben 3 Monate, bei 90 % mehr als 6 Monate. Völlig asymptomatische Patienten mit Karnofsky-Index von 100 %, überlebten im Median mehr als 9 Monate [83]. Insofern scheint klar zu sein, daß insbesondere für eine Zweitlinientherapie ein günstiges Toxizitätsprofil essentiell ist. In dieser Untersuchung war die Dosisverteilung mit einer medianen Paclitaxel-Dosis von 73 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche sowie bei einer Dosisverteilung von 70 - 88 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche der Dosierung der oben vorgestellten Studien, mit wöchentlicher Verabreichung von Paclitaxel vergleichbar. Auch die Beurteilung der Hämatotoxizität war insgesamt vergleichbar gering: Lediglich 2 der 18 Behandelten (11 %) erlitten eine Leuko- beziehungsweise Thrombozytopenie entsprechend WHO-Grad III, Hämatotoxizität nach WHO-Grad IV trat nicht auf.

Die höchste Laborparameter-Toxizität war der kurzzeitige, klinisch völlig asymptomatische und rasch reversible Anstieg der Transaminasen entsprechend WHO-Grad IV bei einem Patienten mit ausgeprägter Lebermetastasierung ohne Hinweis auf Progreß. Vergleichbar zu den sonstigen Studien mit wöchentlicher Therapie, ist auch das Profil symptomatischer Toxizitäten im Auftreten von milden gastrointestinalen (Diarrhoe entsprechend WHO-Grad I/II in weniger als 5 % der Therapiewochen) sowie sonstigen symptomatischen Nebenwirkungen. Höher als in den Literaturangaben zur wöchentlichen Therapie, jedoch im Bereich der dreiwöchentlichen Schemata, lag die Häufigkeit kutaner Toxizitäten und der Nagelbettdystrophie. Auffällig war, wie auch schon in den Untersuchungen von Löffler und Hainsworth [220], das Auftreten einer verstärkten Müdigkeit und Asthenie nach WHO-Grad I-II bei mehr als einem Drittel der Behandelten. Hier sollte eine genauere neurologische Validierung in Folgestudien erfolgen. Dies sollte zusätzlich im Rahmen einer Beurteilung der Lebensqualität sowie deren mögliche Einschränkung durch diese Müdigkeit geschehen. In der vorliegenden Untersuchung zeigte während der ersten 10 Therapiewochen die Hälfte der Patienten keine Verschlechterung des Allgemeinzustands (ausgedrückt durch den gleichbleibenden Karnofsky-Index), bei weiteren 5 Patienten kam es nur zu einer geringen Abnahme des Karnofsky-Index um 10 %. Zudem mußte keiner unserer Patienten aus therapiebedingten Gründen stationär aufgenommen werden, alle 302 Therapien konnten ambulant durchgeführt werden.

Neben dem weitaus günstigeren Toxizitätsprofil ist ein weiterer theoretischer Vorteil der wöchentlichen Therapie, die höhere Expositionsfrequenz der Tumorzellen gegenüber dem

Medikament. Hierdurch erfolgt ein häufigeres „loading“ der Tumorzellen mit der zytostatischen Substanz. Tumorzellklone mit jeweils unterschiedlicher Proliferationskinetik sind so eher zu erreichen. Daneben ist eine Erhöhung der Dosisintensität im Vergleich zur dreiwöchentlichen Verabreichung (in mg/m<sup>2</sup>/Woche), möglich. Zusätzliche von der antimikrotubulären Wirkung unabhängige Mechanismen, wie die Steigerung der Apoptose oder Antiangiogenese durch die erhöhte Dosisdichte, werden noch diskutiert [227, 228]. Trotz dieser theoretischen Vorteile liegen für die wöchentliche Therapie des Pankreaskarzinoms mit Taxanen, im Unterschied zu anderen Entitäten wie Bronchial-, Ovarial- und Mammakarzinom, noch keine aussagekräftigen klinischen Daten vor. Lediglich Löffler et al. berichteten aus der insgesamt 50 Patienten mit soliden Tumoren umfassenden Studie von 4 Patienten mit Pankreaskarzinom. Zwei davon erreichten unter wöchentlicher Therapie mit Paclitaxel eine partielle Remission, die beiden anderen einen stabilen Krankheitsverlauf.

**Tabelle 25 Taxane in der Therapie des Pankreaskarzinoms**

| Schema  | Patienten                                 | Ansprechen/<br>Überleben   | Toxizität nach<br>WHO III/IV°                                | Referenz                          |
|---|---|--|--|-----------------------------------|
| Paclitaxel<br>250 mg/m <sup>2</sup><br>(24h)+G-CSF            | 20 chemo-naiv                             | 6 Pat. SD,<br>keine Response   | Granulopenie 90 %,<br>Infekt/Malaise/<br>Übelkeit je 4 Pat.  | Brown et al.<br>1993 [224]        |
| Paclitaxel .<br>175 mg/m <sup>2</sup><br>(3h) 3 wk            | 14  | Keine Objekt. Re<br>sponse; 5 Pat. mit<br>medianer SD-Dauer<br>von 6 Monaten;<br>medianes ÜL<br>7,2 Monate | Leukopenie 29 %,<br>Myalgie 21 %                             | Gebbia et al.<br>1996 [229]       |
| Paclitaxel<br>250 mg/m <sup>2</sup><br>(24h) 3 wk.<br>+ G-CSF | 39, chemo-naiv                            | 1 CR, 2 PR, 5 SD,<br>medianes ÜL 5<br>Monate (RR 8 %). :<br>Responsesdauer<br>194/123/75 Tage              | Leukopenie 92 %,<br>Infektion 8 Pat.<br>1 Tod durch Sepsis   | Whitehead<br>et al. 1997<br>[230] |
| Docetaxel<br>100mg/m <sup>2</sup><br>3 wk                     | 23, 17 St. IV,<br>6 St. III<br>chemo-naiv | PR: 29/33 %<br>(St. III/IV), medianes<br>PFI 3 Monate  | Neutropenie: 100 %<br>Anämie 21 %.<br>Infektion mind.        | Rougier<br>et al. 1994<br>[225]   |
|   | Endresultat: 42,<br>31 St. IV             | PR: 20/25 %<br>(St. III/IV)  | II° 21 %<br>Studienabbruch<br>wegen<br>Flüssigkeitsretention | Ducreux<br>et al. 1994<br>[226]   |

| Schema  | Patienten                                 | Ansprechen/<br>Überleben  | Toxizität nach<br>WHO III/IV°   | Referenz                            |
|---|---|---|---|-------------------------------------|
| Docetaxel<br>100mg/m <sup>2</sup><br>3 wk         | 16  | PR: 2 der ersten 10<br>Pat.; 2 zusätzlich<br>„clinical benefit“                             | Hämatotox. 5 Pat.<br>Asthenie 7 Pat.                                  | Abbruzzese<br>et al. 1995<br>[222]  |
| Docetaxel<br>100mg/m <sup>2</sup><br>3 wk + G-CSF | 33, 25 St. IV<br>inoperabel,<br>chemonaiv | RR 6 % (1 CR 1 PR)<br>SD 58 %,<br>medianes PFI<br>24 Wochen, „clinical<br>benefit“ bei 27 % | Neutropenie 36 %,<br>Asthenie 9 %                                     | Androulakis<br>et al. 1999<br>[223] |
| Docetaxel<br>100mg/m <sup>2</sup><br>3 wk         | 15, metastasiert<br>chemonaiv             | 1 PR, 10 SD,<br>medianes PFI 5<br>Monate  | Neutropenie 86 %;<br>Asthenie 13 %,<br>Erbrechen/Stomatitis<br>je 6 % | Preusser<br>et al. 1999<br>[231]    |

Konventionelle Schemata (dreiwöchentliche Abfolge)

Die Ergebnisse dieser Untersuchung mit einem medianen Überleben von etwa 4 Monaten (17,5 Wochen) nach Vortherapie sowie einem in CT oder MRT bestätigten stabilen Krankheitsverlauf von mindestens 10 Wochen bei 6 Patienten, einschließlich einer kompletten Remission, zeigen, daß die wöchentliche Therapie mit Paclitaxel auch beim Pankreaskarzinom antiproliferative Aktivität zeigt. Zumindest für einen Teil der Patienten ist auch nach Progreß unter einer Erstlinientherapie ein erneutes Therapieansprechen möglich. Dies scheint gerade auch unter Berücksichtigung der zumeist relativ bescheidenen Überlebensdaten mit Taxan behandelten, chemonaiven Patienten in der Erstlinientherapie von 3,8 - 7,2 Monaten (Androulakis et al. 1999 [223], Gebbia et al. 1996 [229]) bemerkenswert. Da auch für den Rest der Patienten durch, das günstige Toxizitätsprofil in dieser Untersuchung, keine signifikante therapieassoziierte Verschlechterung der Lebensqualität resultierte, ist dieses Therapieschema für die weitere Evaluation in Studienkonzepten interessant.

Da die Diskussion über die Therapie des Pankreaskarzinoms auch für die Primärindikation noch kontrovers geführt wird, ist es nicht verwunderlich, daß nur sehr wenige Untersuchungen zur Zweit- oder Drittlinientherapie verfügbar sind. Für Gemcitabin als Zweitlinientherapie nach Progreß unter 5-Fluorouracil zeigten Rothenberg et al. [97] ein medianes Überleben von 3,85 Monaten, dies entspricht fast genau dem medianen Überleben mit Paclitaxel als Zweitlinientherapie in dieser Untersuchung.

Zwei Phase-II-Studien zur Zweitlinientherapie nach Erkrankungsprogreß unter Gemcitabin wurden auf dem ASCO-Meeting 2000 vorgestellt: Rivkin et al. [232] sahen bei Therapie mit dem Camptothecin-Analogon Rubitecan (1,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche am Tag 1 - 5, danach 2 Wochen Pause) zwei partielle Remissionen und eine komplette Remission, und damit bei ins-

gesamt 52 behandelten Patienten ein eher enttäuschendes Ansprechen. Die Toxizitäten dieses Schemas waren mit WHO-Grad-III/IV-Toxizitäten von 26 % für Leukozytopenie und 24 % für Thrombozytopenie höher als in der vorliegenden Untersuchung mit Paclitaxel. Dies gilt insbesondere auch für das Auftreten symptomatischer Toxizitäten mit Diarrhoe (30 %), Nausea (26 %) und Erbrechen (36 %) der Behandelten. Noch höhere Raten an symptomatischen Nebenwirkungen (WHO-Grad III/IV: Nausea bei 36 %, Erbrechen bei 24 %), jedoch geringere hämatologische Toxizitäten (WHO-Grad III/IV bei 3 %), waren unter der Behandlung mit Irofulven zu beobachten (Von Hoff et al. [233]). Von bislang 42 auswertbaren Patienten mit Progreß unter Gemcitabin bei Pankreaskarzinom, erreichte hier jeweils einer eine komplette beziehungsweise partielle Remission. Somit sind die berichteten Remissionsraten der vorliegenden Untersuchung vergleichbar, weitere Daten wie mediane Überlebenszeiten liegen in beiden Untersuchungen noch nicht vor.

Eine weitere kleine Studie mit der Anwendung des oralen Antiandrogens Flutamide (750 mg täglich) bei 14 unter 5-Fluorouracil progredienten Patienten mit Pankreaskarzinom blieb ohne Nachweis einer Tumorresponse. Auch eine Verbesserung tumorassoziierter Symptome wie Schmerzintensität, Gewichtsentwicklung oder eine Allgemeinzustandsverbesserung konnte nicht beobachtet werden [234].

**Tabelle 26**      **Zweitlinientherapien beim Pankreaskarzinom**

|                      | Pat<br>(n=) |            | Vorthherapie                                      | Toxizität nach<br>WHO III/IV°  | Ansprechen/<br>Überleben   |
|----------------------|-------------|------------|---|--|----------------------------|
| Rothenberg 1996 [97] | 63          | Gemcitabin | 5-FU  |  | Medianes ÜL<br>3,85 Monate |
| Sharma 1997 [234]    | 14          | Flutamide  | 5-FU  |  |                            |
| Von Hoff 2000 [233]  | 42          | Irofulven  | Gemcitabin  | Nausea 36 %<br>Erbrechen 24 %<br>Fatigue 16 %                                      | CR/PR 2/42                 |
| Rivkin 2000 [232]    | 52          | Rubitecan  | Gemcitabin<br>und/oder<br>5-FU mit<br>Mitomycin C | Leukopenie 26 %<br>Thrombopenie 24 %<br>Anämie 16 %<br>Nausea 8 %<br>Erbrechen 6 % | CR/PR 3/52                 |

In der Beurteilung der gesamten Behandlungssequenz Gemcitabin (mit oder ohne Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure) gefolgt von Paclitaxel, liegt das mediane Überleben bei insgesamt über 12 Monaten und somit deutlich höher als in den Untersuchungen für Gemcitabin (4,8 bis 6,3 Monate, [80-83, 97]) oder für die Taxane (bis zu 7,2 Monate [223, 229]) alleine. Vergleichsergebnisse sonstiger sequentieller Therapien sind für das Pankreaskarzinom nicht



verfügbar. Bedauerlicherweise kann aus der Untersuchung von Rothenberg et al. [97] kein Überleben für die Sequenz 5-Fluorouracil/Gemcitabin abgeleitet werden. Bei diesem günstigen Ergebnis muß neben der vorliegenden Selektion - nur Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand (und damit ohnehin günstiger Prognose) qualifizierten sich für die weiterführende Therapie - auch das bereits relativ lange progressionsfreie Intervall von 34 Wochen im Median in der Erstlinientherapie für das lange mediane Gesamtüberleben in der Therapiesequenz verantwortlich gemacht werden.

Interessant ist der Vergleich der sequentiellen Therapie von Gemcitabin und Taxanen, mit den Ergebnissen der simultanen Kombination beider Substanzen bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Eine Phase-I-Studie von Paclitaxel und Gemcitabin als zweiwöchentliche Infusion bei verschiedenen vorbehandelten soliden Tumoren zeigte ein gutes Verträglichkeitsprofil [235]. Für die simultane Gabe von Gemcitabin und Docetaxel beim Pankreaskarzinom liegen bislang fünf während der letzten beiden Jahren vorgestellten Phase-I/II-Studien vor [118, 207-209, 236]. In den Arbeiten von Kakolyris [118] und von Cascinu et al. [207] wurde Gemcitabin in der Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche am Tag 1 und 8 sowie Docetaxel am Tag 8 verabreicht, Wiederholung des Schemas war am Tag 22. Die aus Phase-I-Studien generierten Docetaxel-Dosen lagen bei 100 beziehungsweise 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Bei jeweils 27 eingeschlossenen Patienten betrugen die Remissionsraten 7 % und 5 %; das mediane Überleben lag bei 7 beziehungsweise 5,4 Monaten. Deutlich höhere Remissionsraten von 28 % und 23 % berichten Jacobs et al. sowie die Gruppe um Lück und Mitarbeitern [210, 236] in ihren bislang nur in Abstraktform vorliegenden Phase-II-Studien mit 25 beziehungsweise 13 eingeschlossenen Patienten; hier stehen die Überlebensdaten ebenso wie in der Untersuchung von Clark et al. noch aus. Während Jacobs und Clark in ihren Schemata die wöchentliche Applikation von Gemcitabin und die vierwöchentliche Verabreichung von Docetaxel vorsehen, werden nach dem Protokoll der Phase I/II-Studie von Lück et al. [116] durch die in der Phase II simultane wöchentliche Therapie mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) und Docetaxel (35 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) höhere kumulative Dosen des Taxans verabreicht. Trotz unterschiedlicher Applikationsmodi und Dosierungen liegen die berichteten WHO-Grad III/IV-Toxizitäten übereinstimmend im Bereich von 10 - 33 % für Neutropenie und unter 10 % für Thrombozytopenie; in der Untersuchung von Clark et al. erlitten 22 % der Therapierten eine Episode febriler Neutropenie. Symptomatische Toxizitäten waren Grad III/IV-Nausea und/oder Diarrhoe bei etwa 5 - 10 % der Behandelten sowie verstärkte Müdigkeit und Asthenie (Fatigue-Syndrom) bei bis zu einem Drittel der Behandelten [207].

Zusammenfassend kann aus den bisher vorliegenden Studienergebnissen die Frage nach dem Vorteil simultaner oder sequentieller Therapieschemata von Gemcitabin und Taxanen noch

nicht beantwortet werden. Im Vergleich zur sequentiellen Therapie sind bei der simultanen Applikation der Substanzen vermehrte Hämatotoxizität und symptomatische Toxizitäten, wie Alopezie und Fatigue-Syndrom, ohne den bislang erbrachten Nachweis einer Prognoseverbesserung durch verlängerte Überlebenszeit festzuhalten.

**Tabelle 27      Gemcitabin und Taxane - simultane Verabreichung**

| Schema   | Pat. (n=)   | Ansprechen/<br>Überleben  | Toxizität nach<br>WHO III/IV°   | Referenz           |
|--|---|---|---|--------------------|
| Docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> )<br>3 – wöchentlich +<br>GEM (1000 mg/m <sup>2</sup> )<br>"2/3-Takt"   | 27  | RR 7 %<br>Medianes ÜL<br>7 Monate                                       | Neutropenie 10,5 %<br>Thrombopenie 8 %<br>Diarrhoe 5,2 %  | Kakolyris<br>[118] |
| Docetaxel (70 mg/m <sup>2</sup> )<br>3 – wöchentlich +<br>GEM (1000 mg/m <sup>2</sup> )<br>"2/3-Takt"  | 27  | RR 5 %<br>Medianes ÜL<br>5,4 Monate                                     | CTC III°:<br>Leukopenie 3 Pat.<br>Anämie 3 Pat.<br>Malaise/Fatigue<br>10 Pat.   | Cascinu [207]      |
| Docetaxel (60mg/m <sup>2</sup> )<br>3 – wöchentlich +<br>GEM „ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> -Takt“<br>(600 – 800mg/m <sup>2</sup> )   | 34 metas-<br>tasiert,<br>chemonaiv                        | 24 Pat.:<br>2 CR/PR, 7 SD   | Febrile Neutropenie<br>22 % Nausea und<br>Diarrhoe je 3 Pat.,<br>Fatigue 4 Pat.   | Clark [208]        |
| Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> )<br>4wöchentlich +<br>GEM (800 mg/m <sup>2</sup> )<br>„ <sup>3</sup> / <sub>4</sub> -Takt“<br><u>oder</u><br>Docetaxel (40 mg/m <sup>2</sup> )<br>+ GEM (1000 mg/m <sup>2</sup> )<br>"2/3-Takt" | 29<br>(St. II 2;<br>St. III 9;<br>St. IV 18)<br>chemonaiv | 25 Pat.<br>7 PR<br>10 SD/MR<br>(RR 28 %)<br>Medianes PFI<br>5,25 Monate | Hämatotox. 8 Pat.<br>(WHO III°)   | Jacobs [209]       |
| Docetaxel<br>(25 - 45 mg/m <sup>2</sup> ) +<br>GEM (800 mg/m <sup>2</sup> )<br>wöchentlich   | 25 inoperabel,<br>chemonaiv                               | 13 in Phase II:<br>PR 3, SD 6.  | Phase I: DLT mit<br>gastrointestinaler<br>Toxizität III/IV°.<br>Phase II: Milde<br>Myelosuppression,<br>nicht-hämatol. Tox.<br>Max. II° | Lück [236]         |

Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung ein Vergleich, mit einer nach Progreß ausschließ-  
lich supportiv weiterbehandelten Gruppe, nicht durchgeführt wurde, lassen sich aus den Resul-  
taten dieser Studien Anhaltspunkte für einen Vorteil der Chemotherapie auch für Patienten mit  
gutem Allgemeinzustand und Progreß unter einer Erstlinientherapie ableiten, die allerdings der  
weiteren Überprüfung bedürfen.

## 5 Diskussion

Das Pankreaskarzinom, die fünfthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen, weist in den USA und Europa eine altersbezogene jährliche Inzidenzrate von 5 - 10:100.000/Jahr auf [237]. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom haben eine sehr schlechte Prognose und leiden oft unter krankheitsbedingten Schmerzen und Symptomen der Entkräftung und Schwächung. Die Krankheitsprogression ist bei mehr als 75 % der Patienten mit Schmerzen, bei 64 % mit Anorexie und bei 50 % mit Nausea begleitet, hinzu kommen noch Schwäche, ein abnehmender Performanzstatus und Depression [238, 239]. Weniger als 15 % der neu diagnostizierten Patienten überleben ein Jahr, weniger als 5 % überleben 5 Jahre [88, 89]. Aussicht auf Kuration besteht nur bei Operation eines lokal begrenzten Tumors. Die zusätzliche postoperative Radiotherapie (RT) verbessert zwar voraussichtlich die lokale Kontrolle, wird aber kontrovers bezüglich des Effekts auf das Überleben diskutiert. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben bereits über 80 % der Patienten mit Pankreaskarzinom einen nicht resektablen Tumor [240]. Die Ansprechraten, die bei diesen Patienten mit herkömmlichen Strahlentherapie- und Chemotherapieregimen erreicht werden, sind sehr niedrig [84, 86, 87, 241]. Zudem konnte in einer großen Anzahl an Phase-II-Studien kein Chemotherapieregime identifiziert werden, daß einen bedeutenden Überlebensvorteil zeigt [78].

Für den Vergleich Chemotherapie zu bester supportiver Therapie bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen liegen bislang 6 randomisierte Studien vor [75, 242-244]. In den beiden während der letzten Jahre durchgeführten Untersuchungen mit Therapien nach dem FAM (5-FU, Doxorubicin, Mitomycin C, Palmer et al., 1994 [76]) beziehungsweise dem ELF-Protokoll (5-FU, Folinsäure, Etoposid, Glimelius et al. 1996 [77]) konnte hinsichtlich Lebenszeitverlängerung ein Vorteil für die Chemotherapie-Gruppe versus der unbehandelten Kontrollgruppe gezeigt werden (medianes Überleben bei Palmer et al. 8,2 versus 3,8 Monate, p 0,002; bei Glimelius et al. 6 versus 2,5 Monate, p 0,005).

Trotz der aus heutiger Sicht eher wenig erfolgversprechenden und verhältnismäßig toxischen Therapieschemata, wie FAM oder ELF, konnte ebenfalls die Verbesserung der Lebensqualität bei den chemotherapierten Patienten nachgewiesen werden. Ursächlich für die Verbesserung der Lebensqualität, war insbesondere die Verlängerung des oligosymptomatischen Krankheitsintervalls durch die verbesserte Tumorwachstumskontrolle. Einschränkend muß bemerkt werden, daß diese Untersuchungen bislang nur bei chemonaiven Patienten durchgeführt wurden. Für vorbehandelte Patientengruppen liegen bislang keine Studienergebnisse für den Vergleich Zweitlinientherapie versus bester supportiver Therapie beim Pankreaskarzinom vor.

Das bisher am längsten geprüfte Chemotherapeutikum 5-FU, mit oder ohne Folinsäure (FA),

erreicht nur selten Ansprechraten von 20 % und hat keinen überzeugenden Effekt auf krankheitsbedingte Symptome oder das Überleben [90-92]. So wird allgemein davon ausgegangen, daß die Ansprechrate von 5-FU wahrscheinlich unter 10 % liegt und nur eine sehr geringe Bedeutung für die Lebensqualität und das Überleben hat [93]. Ferner ergaben 5-FU-Kombinationstherapien keine verbesserten Ergebnisse gegenüber einer 5-FU-Monotherapie, sondern führten nur zu deutlich höheren Toxizitäten [68, 94-96].

Die enttäuschenden Ergebnisse der 5-FU- und 5-FU-Kombinationstherapien verdeutlichten um so mehr, wie notwendig neue und effektive Medikamente in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sind. Unter den neuen Medikamenten zeigten in Phase-II-Studien nur Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere), Topotecan, Irinotecan, ZD 1694 (Tomudex) und Temozolomid eine geringe Antitumoraktivität, mit Ansprechraten von 5 - 17 % [224, 231, 245-249]. Das neue Nukleosidanalogen Gemcitabin (Gemzar®) konnte dagegen, trotz relativ geringer Ansprechrate, in vier verschiedenen Studien vielversprechende Aktivität in der Primär- und Sekundärbehandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms - in Form von Krankheitsstabilisierung, klinischen Ansprechen (CBR) und Überleben - erzielen [80-82, 97]. In der ersten dieser Studien, einer amerikanischen Phase-II-Studie mit 44 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, konnte mit Gemcitabin nicht nur ein objektive Ansprechrate (RR) von 11 %, ein medianes Überleben von 5,6 Monaten und eine relativ hohe Einjahresüberlebensrate von 23 % erreicht werden, sondern auch einen positiver Effekt auf die tumorbedingten Symptome [224]. In einer europäischen Studie mit 34 Patienten wurde eine RR von 6,3 % und ein medianes Überleben von 6,3 Monaten erzielt, ebenfalls an eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome gekoppelt [81]. Als Ergebnis davon wurden zwei kontrollierte, registrierte Studien entworfen, um speziell den Effekt von Gemcitabin auf die krankheitsbedingten Symptome zu untersuchen [82, 97]. Die erste davon ist eine Phase-II-Studie mit 63 Patienten mit 5-FU refraktärem Pankreaskarzinom. 17 Patienten (27 %) erreichten ein CBR mit einer medianen Dauer von 14 Wochen [97], dies offenbart auch, daß keine Kreuzresistenz zwischen 5-FU und Gemcitabin erkennbar ist. In der zweiten randomisierten Studie konnte durch den Vergleich der Monotherapien Gemcitabin versus 5-FU die Überlegenheit von Gemcitabin bei der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms gezeigt werden [82]. Die mit Gemcitabin behandelten Patienten zeichneten sich im Vergleich zu 5-FU durch eine signifikant besseres CBR (23,8 % versus 4,8 %), gemessen an Schmerz, funktioneller Aktivitätsverschlechterung und Gewichtsverlust aus. Eine Krankheitsstabilisierung wurde in 39 % respektive 19 % der mit Gemcitabin und 5-FU behandelten Patienten gesehen. Die kürzlich veröffentlichten Daten des "Investigational New Drug Program" für die Anwendung von Gemcitabin in der palliativen Behandlung des Pankreaskarzinoms [83], lieferten weitere Belege für eine bemerkenswerte Verbesserung bei den krankheitsbedingten Symptomen bei 18,4 %

von 2471 Patienten. Obwohl die Kriterien, mit denen die krankheitsbedingten Symptome bestimmt wurden, nicht mit denen übereinstimmen, die für den CBR verwandt wurden, gibt es trotzdem Übereinstimmungen mit den vorher bestimmten Werten zur Gemcitabin-Monotherapie. Die an 2380 Patienten erhobenen Überlebensdaten zeigen ein medianes Überleben von 4,8 Monaten (95 % CI, 4,5 - 5,1 Monate), das Einjahresüberleben lag bei 15 %.

Durch das milde Toxizitätsprofil und die therapeutische Effektivität ist Gemcitabin ein guter Partner für Kombinationsbehandlungen. Im klinischen Einsatz zeigt es keine Kreuzresistenz mit 5-FU [82], oder anderen Antitumorengezien und ist auch in Kombination mit der Radiotherapie ein potenter Partner geworden. Zur Zeit ist Gemcitabin bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms die am intensivsten geprüfte neue Substanz. In vielen Behandlungszentren der Welt wurde sie rasch zur "Therapie der Wahl" [250]. Neben hämatologischer Toxizitäten, die mit WHO-Grad IV unter 5 % liegen, tritt in seltenen Fällen ein sogenanntes „flu like Syndrom“ sowie geringe Hämaturie und Proteinurie auf. Diese Symptomatik kann sich bis zum hämolytischen urämischen Syndrom verstärken und lässt sich, wenn frühzeitig erkannt, gut therapieren [251].

### **Gemcitabin in der Kombination mit anderen zytotoxischen Medikamenten**

#### *Gemcitabin und Fluorouracil*

Dadurch, daß sowohl Gemcitabin als auch 5-FU bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms eine Antitumoraktivität in der Monotherapie zeigen, liegt die Vermutung nahe, daß die Substanzen in einer Kombinationstherapie zusammenwirken können. Zudem agieren beide Substanzen an verschiedenen Schritten bei der Inhibierung der DNA- und RNA-Synthese. Des weiteren inhibiert Gemcitabin die Ribonukleotid-Reduktase, wodurch es zu einer erhöhten 5-FU-Aktivität kommt [98]. Unabhängig davon zeigen die beiden Substanzen leicht unterschiedliche Toxizitätsprofile.

Bis jetzt wurden 22 Phase-I- und –II-Studien zum Gemcitabin in der Kombination mit 5-FU mit oder ohne Folinsäure für die Therapie des Pankreaskarzinoms publiziert (Tabelle 28 und Tabelle 29), darin enthalten ist eine Studie, bei der zusätzlich Oxaliplatin eingesetzt wurde [103, 107-112, 123, 205, 252-263]. Obwohl die Dosis und das Behandlungsschema für Gemcitabin in fast allen Studien ähnlich war, variierte die Gabe von 5-FU von einer verlängerten kontinuierlichen Infusion, zu einer 24-Stunden Dauerinfusion, oder einem wöchentlichen Bolus, bis hin zu einer Reihe von verschiedenen Dosierungen mit [108, 109, 111, 123, 257-261] und ohne Folinsäure [103, 105, 107, 110, 112, 205, 252-256]. In den vier abgeschlossenen Studien [107, 108, 112, 205], welche die Phase-I-Studie dieser Arbeit mit einschließt, wurden vier verschiedene Behandlungsschema benutzt.

In allen Studien wurde ein komplettes oder partielles Ansprechen, eine hohe Inzidenz an Krankheitsstabilisierung, sowie in 13 der Studien ein medianes Gesamtüberleben im Bereich von 5,3 bis 13 Monaten beobachtet [105, 107, 109-112, 123, 205, 252-255, 259, 260]. Sowohl die Daten zum Ansprechen als auch zum Überleben sind besser als die bei einer vergleichbaren Gemcitabin-Monotherapie [80-82, 97] oder einer 5-FU basierten Monotherapie [90-92] und indizieren damit eine gesteigerte Aktivität dieser Kombinationsbehandlung bei fortgeschrittener Krankheit.

#### *Gemcitabin mit 5-FU-Infusion*

In einer von Hildago et al. [107] abgeschlossenen Phase I/II Studie erhielten 26 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom Gemcitabin wöchentlich für 3 folgende von insgesamt 4 Wochen. Als verlängerte venöse Infusion (CI) wurde 5-FU in einer fixen Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> pro Tag ohne Folinsäure verabreicht. Dabei wurde eine objektive Ansprechrates (RR) von 19,2 % erreicht. 11 Patienten (42,3 %) verzeichneten einen stabilen Krankheitsverlauf. Die Einjahresüberlebensrate lag bei dieser Studie bei 39 %. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben betrug 7,4 Monate bzw. 10,3 Monate. Ferner berichteten 45 % der Patienten eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome. Eine Grad 3 Neutropenie wurde bei 16 (61,5 %) Patienten und eine Grad 4 Neutropenie bei 11,5 % der 26 Patienten beobachtet. Insgesamt 3 der 26 Patienten entwickelten eine Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie. Bei 11 Patienten wurden Hautausschläge beschrieben. Bei 9 Patienten war diese Beobachtung typisch für das durch CI zugeführte 5-FU. Einige laufende Studien mit dem gleichen Regime benutzen als Fix-Dosis eine Gemcitabin-Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup>. Bis jetzt erreichten Borner et al. [103] eine 25%ige Ansprechrates (RR) bei 12 auswertbaren Patienten nach 2 Therapiezyklen. Eine "Minor-Response" wurde bei 25 % der Patienten beschrieben. Hämatologische Toxizitäten schlossen WHO Grad 3 Thrombozytopenie (3 Patienten) und Leukopenie (5 Patienten) mit ein. Anchisi et al. [252] veränderten dieses Regime zu Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 mit 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion an Tag 1 bis 15 alle 21 Tage. Bislang wurde von 18 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom berichtet. Vergleichbare WHO-Grad 3 Toxizitäten traten auf. Die 16 auswertbaren Patienten wiesen eine Gesamtansprechrates (RR) von 25 % und ein medianes Gesamtüberleben von 21 Wochen (5,25 Monate) auf. Rodriguez-Lescure et al. [110] erhielten, durch eine wöchentliche 48-Stunden kontinuierliche Infusion (CI) von 5-FU (3000 mg/m<sup>2</sup>) in Kombination mit Gemcitabin (800 - 1400 mg/m<sup>2</sup>) für 3 Wochen, ein Gesamtansprechen (RR) von 19 %. Zudem wurde bei den Patienten eine CBR von 57 % beobachtet (Tabelle 28).

### *Gemcitabin mit 5-FU-Bolus*

In der zweiten vollpublizierten Studie verabreichten Cascinu et al. [112] 54 Patienten eine 30minütige i.v. Gemcitabin Dosis von  $1000 \text{ mg/m}^2$  für 3 folgende Wochen von 4 und einen 5-FU i.v. Bolus mit einer Dosis von  $600 \text{ mg/m}^2$  am gleichen Tag wie Gemcitabin. 2 Patienten verzeichneten eine PR und 34 Patienten (63 %) erreichten einen stabilen Krankheitsverlauf. Ein klinisches Ansprechen wurde bei 28 Patienten (51 %) beobachtet, das mediane Überleben aller Patienten betrug 7 Monate. Das Toxizitätsprofil für dieses Regime war geringer als bei dem von Hildalgo et al. [107] beschriebenen Infusionsregime, mit keinem Hinweis auf eine Grad 3 oder 4 Toxizität. In einer weiteren abgeschlossenen Studie berichtet Berlin et al. [205] von einer 14%igen Gesamtansprechrates (RR) bei 36 auswertbaren Patienten. Das mediane Überleben aller Patienten betrug bei Verwendung des gleichen Gemcitabin/5-FU Regimes und der gleichen Dosierung 4,4 Monate, das Einjahresüberleben lag bei 8,6 %. Die Grad 3 und Grad 4 hämatologischen Toxizitäten beinhalteten Leukopenie bei 19 % der Patienten, Thrombozytopenie bei 22 % und Anämie bei 11 % der Patienten. In der laufenden Studie von Pastorelli et al. [255] wurde bei 24 Patienten, welche die gleiche Gemcitabin/5-FU Therapie und Dosierung erhielten wie in den vorangegangenen Studien, eine Gesamtansprechrates (RR) von 13 % und eine Verbesserung des Performance-Status von 69,9 % erreicht. Das mediane Gesamtüberleben bei diesen Patienten betrug 7,5 Monate (Grad 3 und 4 Toxizitäten beinhalteten Anämie 13 %, Thrombozytopenie 23 % und Diarrhoe 9 %). Eine leicht reduzierte 5-FU-Dosis ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) wurde in einer Studie mit wöchentlicher Gabe von Gemcitabin/5-FU von De Gusmão et al. [105] durchgeführt. Bei 14 eingeschlossenen Patienten berichtet der Autor von 6 PRs (42,8 %) und bei 7 Patienten konnte ein CBR erreicht werden. In dieser kleinen Gruppe wurden keine WHO Grad 3 oder 4 Toxizitäten beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben der Interimsauswertung lag sogar bei 13 Monaten, verglichen mit nur 7 und 4,4 Monaten bei den Studien von Cascinu et al. [112] und Berlin et al. [205]. In der laufenden Studie von Tarantani et al. [256], in der eskalierende Dosen von sowohl Gemcitabin als auch 5-FU eingesetzt wurden, konnte bei 4 Patienten eine PR und insgesamt eine hohe CBR-Rate beobachtet werden. Diese Ergebnisse waren jedoch mit einer hohen Toxizität verbunden (Tabelle 28).

### *Gemcitabin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (FA)*

Die von uns durchgeführte Phase-I-Dosisfindungsstudie mit konstanter Gemcitabin Dosis ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) wurde 17 Patienten verabreicht, von denen sechs eine 5-FU Dosis von  $750 \text{ mg/m}^2$ , 8 eine 5-FU Dosis von  $1000 \text{ mg/m}^2$  und 2 eine 5-FU Dosis von  $1250 \text{ mg/m}^2$  erhielten. Alle Patienten bekamen zusätzlich Folinsäure ( $200 \text{ mg/m}^2$ ). Gemcitabin wurde in dieser Studie als 30minütige Infusion verabreicht, gefolgt von über zwei Stunden gegebener Folinsäure an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 42tägigen Regimes. 5-FU wurde mit Hilfe einer tragbaren Pumpe über 24 Stunden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des gleichen 42tägigen Regimes

(GFF-Schema) verabreicht. Diese Abweichung zu dem gewöhnlichen 4 Wochen (28 Tage) Schedule, wurde aufgrund der Überlegung durchgeführt, daß dadurch einerseits eine Steigerung der Medikamentenexposition erreicht werden kann und andererseits die Lebensqualität der Patienten durch eine dreiwöchige Unterbrechung der Therapie (Tage 23 - 42) gesteigert werden kann. In dieser Phase-I-Studie mit 17 Patienten wurde bei einem Patienten eine PR beobachtet, bei 9 Patienten wurde ein mehr als 3 Monate andauernder, stabiler Krankheitsverlauf erreicht. An 13 Patienten konnte eine Verbesserung des Karnofsky Performanzstatus (KPS) gemessen werden. In der nachfolgenden Phase-II-Studie mit Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure, bei der 5-FU in einer Dosis von  $750 \text{ mg/m}^2$  verabreicht wurde, konnte eine Krankheitsstabilisierung bei 89 % der Patienten, eine mediane progressionsfreie Zeit (TTP) von 7,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten erzielt werden [123]. Das Nebenwirkungsprofil bei diesem Regime war extrem mild ( $< 5 \%$  WHO-Grad III/IV-Toxizität) und bei einigen Patienten, die während der Therapie progredient wurden, konnte bei gutem Allgemeinzustand anschließend eine Sekundärtherapie mit Paclitaxel fortgeführt werden [221]. Die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt unter GFF bei 77 Patienten in der Phase II bei 40,5 %. Dies zeigt, daß das von uns entwickelte Behandlungskonzept vergleichbar gute Ergebnisse, bei einer vergleichsweise deutlich geringeren Toxizitätsrate, zeigt.

In insgesamt 6 weiteren Studien wurde der Einsatz von Gemcitabin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure untersucht (Tabelle 29). Louvet et al. [109] modifizierten das von de Gramont genutzte 5FUFA2-Regime zu FOLFUGEM. Von den 63 in die Studie eingebrachten Patienten, stehen bislang Daten von 48 Patienten zur Verfügung. Dabei wurde ein Gesamtansprechen (RR) von 19,1 % und ein klinisches Ansprechen bei mehr als 50 % der symptomatischen Patienten beobachtet. Das mediane TTP und das Gesamtüberleben betrugen 4,5 bzw. 8 Monate. Wobei 38 % der Patienten nach einem Jahr noch am Leben waren. Grad 3 und 4 Neutropenie wurden in 22,6 % der Zyklen und Grad 3, 4 Thrombozytopenien in 6 % der Zyklen beobachtet. Aufgrund der Behandlungsverzögerung durch die Toxizitäten in 40,5 % der Behandlungskurse, wurde die Studie ohne den 5-FU Bolus und einer reduzierten Gemcitabinosis weitergeführt.

Mousseau et al. [258] führten aufgrund der Studienergebnisse von Louvet et al. [109] bei Patienten mit Pankreaskarzinom oder einem Karzinom unbekannter Herkunft eine Studie durch, die das FOLFUGEM-Regime im 21 Tage-Zyklus mit zusätzlicher Gabe von Oxaliplatin (FOLUGEMOX-Regime) umfaßte. Die Therapieabfolge war identisch mit der von Louvet und Kollegen [109], es wurden allerdings geringere Dosen 5-FU ( $2000 \text{ mg/m}^2$ ) und Gemcitabin ( $800 \text{ mg/m}^2$ ) verwendet. Oxaliplatin ( $85 \text{ mg/m}^2$ ) wurde an Tag 3 nach der Gemcitabin-Gabe verabreicht. Bei diesem Regime lag das Gesamtansprechen (RR) bei 35 %, darunter waren 2



CRs und 4 PRs bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Bei 74 % der Patienten wurde eine Zunahme des CBR erreicht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 9 Monate bei den Patienten mit Pankreaskarzinom. Grad 3 und 4 Toxizitäten umfaßten Neutropenie (27 %), Thrombozytopenie (8 %), Diarrhoe (3 %) und Nausea (10 %). Somit konnte kein besserer Behandlungserfolg durch die Zugabe von Oxaliplatin erreicht werden.

Weiterhin wurden zwei Phase-I/II-Studien publiziert, die eine Kombination von Gemcitabin mit oralem Fluoropyrimidinen, entweder Capecitabine [262] oder oralem UFT in Kombination mit Folinsäure [263] beinhalteten. Beide zeigten vielversprechende Ergebnisse (dabei Ansprechraten von 16 % und 33 % in kleineren Serie) und ein akzeptables Toxizitätsprofil. Bislang gibt es jedoch keine Überlebensdaten.

Auch in den weiteren Studien, die in Tabelle 28 und Tabelle 29 zusammengefaßt wurden, konnte kein deutlicher Vorteil für ein Behandlungskonzept gezeigt werden.

Die durchschnittliche Ansprechrate (RR) für 18 der 21 in Tabelle 28 und Tabelle 29 aufgeführten Studien beträgt für 449 Patienten 18,4 % (Bereich: 3,7 - 42,8 %; Median 19 %). Das mediane Überleben von 13 der aufgeführten Studien (Tabelle 28 und Tabelle 29) liegt bei 8 Monaten. Die bisherigen Daten zeigen einen leichten Vorteil für das biomodulierte 5-FU/Folinsäure-Regime als Infusion im Vergleich zur 5-FU-Bolus-Gabe. Dies betrifft das mediane Überleben, 7,5 Monate [105, 107, 110, 112, 252, 253, 255] versus 8,8 Monate [109, 111, 123, 259] (Tabelle 28 und Tabelle 29) und die Toxizitäten. Hinsichtlich des Infusions-Regimes ohne Folinsäure muß jedoch im Bewußtsein bleiben, daß damit fast immer eine langanhaltende, kontinuierliche Infusion über mehrere Wochen verbunden ist und dies eine Einschränkung hinsichtlich der Lebensqualität dieser Patienten darstellt. Bezüglich der Toxizität berichten die meisten Studien nicht über hämatologischen Toxizitäten von mehr als 10 %, die auch nur mit einer geringeren Rate an symptomatischen Nebenwirkungen gekoppelt waren.

Alle vier abgeschlossenen Studien [107, 112, 205, 256] zeigen ohne Berücksichtigung der Medikamenten-Dosis und Abfolge, daß eine Kombinationstherapie ein verbessertes therapeutisches Ergebnis im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie [80-82, 97], und einer 5-FU-Monotherapie [91] oder einer biomodulierten 5-FU-Therapie, erhoffen läßt [92]. Bislang sind neben der dargestellten Aktivierten, einige andere randomisierte Phase-III-Studien in Vorbereitung. Es sollen die Toxizitätsraten und die Effektivität eines Kombinationsregimes mit einer Gemcitabin-Monotherapie als Standardbehandlung für diese Patientengruppe verglichen werden. Die von uns aktivierte Phase-III-Studie soll auch weiter zur Klärung beitragen, ob es lohnt, den Mehraufwand einer kombinierten Therapie gegen eine Gemcitabin-Monotherapie zu

betreiben. Wobei unsere bisherigen Phase-II-Daten bei einer großen Fallzahl für das mediane Überleben und die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit mit 40,5 % im oberen Bereich liegen.

Andere Kombinationstherapien, wie Gemcitabin mit Cisplatin oder Oxaliplatin, wurden bisher ebenso geprüft. Die nachgewiesene Aktivität einer Gemcitabin-Monotherapie, bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms, in Verbindung mit der bekannten Synergie zwischen Gemcitabin und Cisplatin aus präklinischen Studien [264], führte zur Untersuchung der Aktivität einer solchen Kombinationstherapie beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin wurde bereits in 4 Phase-II-Studien untersucht, darunter eine randomisierte Studie, in der Gemcitabin mit Cisplatin gegen Gemcitabin allein, in einem nicht standardisierten Regime verglichen wurde (Tabelle 30). Heinemann et al. [114] berichteten von einem Gesamtansprechen (OR) von 11,5 %, einem medianen TTP von 4,3 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 8,3 Monaten bei 35 auswertbaren Patienten. Sechs Patienten wiesen einen nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Tumor und 35 Patienten ein metastasiertes Pankreaskarzinom auf. Gemcitabin wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus und Cisplatin an Tag 1 und 15 nach Gemcitabin verabreicht. Die Behandlung erfolgte im wesentlichen in der klinischen Ambulanz. Die Therapie wurde als gut verträglich beschrieben, ohne die Lebensqualität stark zu beeinträchtigen. Bei einer medianen Anzahl von 4,2 Zyklen (Bereich 1 - 11) traten die Grad 3 und 4 Toxizitäten Neutropenie bei 10 (29 %) und 2 (6 %) Patienten, Thrombozytopenie bei 6 (16 %) und 5 (13 %) Patienten sowie Anämie bei 5 Patienten alle mit Grad 3 auf. Bei 10,3 % / 2,6 % der Patienten wurde ein WHO-Grad III/IV Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Eine Krankheitsstabilisierung, die länger als 3 Monate anhielt, konnte bei 20 Patienten (57,1 %) beobachtet werden. Das Einjahresüberleben betrug 28 %. Der Patient, der eine CR erreichte, war 26 Monate nach Studieneinschluß und 6 Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf waren nach 12 Monaten noch am Leben.

Philip et al. erzielten unter Verwendung der gleichen Dosierung und des gleichen Regimes eine OR von 36,4 % (2 CR und 6 PR) bei 22 für das Ansprechen auswertbaren Patienten [113]. Das mediane Überleben betrug bei allen 27 Patienten dieser Studie 7,4 Monate und das mediane TTP 6,2 Monate. Ebenso wie in der vorangegangenen Studie wurden höhergradige Toxizitäten beobachtet, so daß die Medikamentendosierungen bei den meisten Patienten modifiziert wurden.

In einer randomisierten Untersuchung konnten Colucci et al. [115] beim Vergleich von Gemcitabin Mono (Arm A) gegen Gemcitabin plus Cisplatin (Arm B), mit einer veränderten Behandlungsabfolge bei der Kombinationstherapie, bezüglich der Remissionrate einen Vorteil für die Kombinationstherapie aufzeigen. Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) und Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ )

mit Cisplatin ( $25 \text{ mg/m}^2$ ) wurden wöchentlich für 7 Wochen verabreicht, gefolgt von einer Woche Pause und anschließend wurden in 4 Wochen 3 therapiert. Im Kombinationsarm wurde in der vierten Woche des ersten Zyklus nur Gemcitabin verabreicht. Das letzte Update zeigte, daß 103 Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden (Arm A 51, Arm B 52). Bei 62 auswertbaren Patienten (30 in Arm A und 32 in Arm B) wurde eine Gesamtansprechrate (RR) von 10 % für die Gemcitabin-Monotherapie versus 31 % RR für Kombinationstherapie aus Gemcitabin mit Cisplatin beschrieben. Zusätzlich erhielten 45 % der Patienten aus Arm A und 38 % aus Arm B eine CBR. Wieder wurden mehr hämatologische Toxizitäten im Kombinationsarm beobachtet. Bislang wurden für diese Studie noch keine TTP-Daten oder Überlebensdaten publiziert.

Klapdor et al. [265] untersuchten Gemcitabin in Kombination mit Oxaliplatin und erzielten 4 PRs und 3 stabile Krankheitsverläufe (SD) in einer kleinen Serie von 9 Patienten. Zu dieser Studie sind keine Toxizitätsdaten und Überlebensdaten verfügbar.

Für die drei Studien, in denen Gemcitabin mit Cisplatin kombiniert wurde (Tabelle 30), betrug das mediane Überleben, wo verfügbar, mehr als 7,4 Monate. Diese Effizienz- und Überlebensdaten sind besser als die vor kurzem erhaltenen Daten einer Studie, in der Cisplatin mit der früheren Standardtherapie 5-FU eingesetzt wurde, bei der sich eine RR von nur 12 % ergab, verbunden mit einer hohen Toxizität [266]. Bei diesen Kombinationsregimen waren die Toxizitäten ebenfalls beherrschbar. Wobei die deutlich erhöhte Rate an Übelkeit mit Erbrechen die Handhabung einschränkt. Im Hinblick auf einen guten Performanz-Status bei diesen Patienten kann zusammengefaßt werden, daß auch Gemcitabin und Cisplatin in Kombination eine alternative und wirksame palliative Behandlung des Pankreaskarzinoms darstellt, jedoch aufgrund der bisher verfügbaren Daten, keine Vorteile gegenüber der von uns entwickelten Kombination erwarten läßt.

#### *Gemcitabin und Docetaxel*

Das Taxan Docetaxel (Taxotere) hat bei einer Vielzahl von Tumorentitäten, eingeschlossen das Pankreaskarzinom, nachgewiesene Aktivität [222, 267]. Bislang wurde in sechs klinischen Studien Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel für die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms untersucht (Tabelle 31) [118, 207-209, 268, 269]. In der ersten Studie von Kakolyris et al. [118], in der Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 1 und 8 in Kombination mit Docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 8 alle 3 Wochen verabreicht wurde, konnte eine OR von 7,4 % (2 PRs von 27) und bei 9 (33,3 %) Patienten ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht werden. Insgesamt betrug das mediane TTP 7 Monate, das mediane Überleben lag bei 7 Monaten. Eine CBR wurde bei 7 von 16 Patienten (43,7 %), die krankheitsbedingte Symptome zeigten, beobachtet. Damit wies allerdings bei diesem Regime Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel nur

marginale Aktivität auf und bot keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie Gemcitabin oder Docetaxel. In einer Phase-II-Studie mit Gemcitabin-Gabe ( $800 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 1, 8 und 15 und Docetaxel-Gabe ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 1 erzielten Jacobs et al. [209] bei 25 auswertbaren Patienten 7 PRs und 10 Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf. Das Regime wurde aufgrund von übermäßigen hämatologischen Toxizitäten (Tabelle 31) verändert, und ergab bislang eine Ansprechrates von 28 % bei 25 auswertbaren Patienten. Dennoch führten geringere Gemcitabin- ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) und Docetaxel-Dosierungen ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) mit der gleichen Therapieabfolge wie oben beschrieben, zu einer Ansprechrates von nur 8 % in einer weiteren Phase-II-Studie mit 24 eingeschlossenen Patienten [118]. Grad 3 und 4 Toxizitäten schlossen Fatigue (4 Patienten), Diarrhoe (3 Patienten), Nausea (2 Patienten) sowie Depression und Neuropathie (je ein Patient) mit ein. Neutropenie wurde bei 22 % der Patienten beobachtet. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß dieses Regime nicht besser zu sein scheint, als eine jeweilige Monotherapie und somit auch keinen Vorteil gegenüber einer kombinierten Behandlung nach unserem Schema erwarten läßt.

Lueck et al. [268] empfehlen in einer Phase I Dosisfindungsstudie, angefangen mit einer fixen Gemcitabin-Dosierung ( $800 \text{ mg/m}^2$ ) und einer Docetaxel-Eskalation von 25 zu  $45 \text{ mg/m}^2$  bei einer wöchentlichen Therapieabfolge, eine wöchentliche Gemcitabin-Dosis von  $1000 \text{ mg/m}^2$  und eine Docetaxel-Dosierung von  $35 \text{ mg/m}^2$  (Tabelle 31). Die Auswertung einer Phase-II-Studie mit 13 Patienten erbrachte bislang eine RR von 23 % und eine Krankheitsstabilisierung bei 69 % der Patienten. Aktuell sind keine Überlebensdaten verfügbar. Cascinu et al. [207] bestimmten in einer Phase-I/II-Studie die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Docetaxel, welches an Tag 8 in Kombination mit einer fixen Dosis Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen 1 und 8 alle 3 Wochen verabreicht wurde, von  $70 \text{ mg/m}^2$ . Die Gabe dieser Docetaxel-Dosis in der obigen Therapieabfolge ergab in einer Phase-II-Studie mit 18 Patienten eine PR und eine TTP von 3 Monaten, sowie ein medianes Überleben von 5,4 Monaten. Zudem folgerten die Autoren dieser Studie [207], daß die zusätzliche Gabe von Docetaxel zu Gemcitabin bei der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms nicht besonders nützlich ist. Die Kontroverse um Docetaxel wurde mit der Publikation einer kürzlich durchgeführten Studie von Androulakis et al. [269], in welcher Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 1 und 8 und Docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 8 eines 21 Tage Regimes verabreicht wird, weiter verstärkt. Bei dieser Studie wurden bessere Ansprechrates und Überlebensdaten präsentiert (Tabelle 31), allerdings wurden deutlich höhere Toxizitäten erreicht. Diese Ergebnisse zusammen mit der kontroversen Diskussion um die Effizienz einer Docetaxel-Monotherapie bei der Behandlung dieser Patienten [270, 271], weisen darauf hin, daß Docetaxel kein geeigneter Kombinationspartner für Gemcitabin ist. Des weiteren ist diese Kombination mit erhöhten Therapiekosten verbunden.

Anschließend soll noch kurz auf weitere Kombinationsregime mit Gemcitabin in der Behandlung des Pankreaskarzinoms eingegangen werden.

Das milde Toxizitätsprofil von Gemcitabin führte zwangsläufig zu Kombinationen mit einer Vielzahl von Substanzen. Diese waren Epirubicin [119, 120], Mitomycin C [272], Octreotide [273, 274], Tamoxifen [275], Marimastat [276, 277], Capecitabin [278, 279] und Irinotecan [280-282] sowie Multimedikamenten-Regime, in denen Gemcitabin mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU kombiniert wurden [283, 284]. Die letzten beiden Kombinationen lieferten eine extrem ermutigende Ansprechrate, konnten aber keine offensichtliche Überlebensverbesserung erbringen. In einer Studie [283] war dies mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Die intraarterielle Gabe von Gemcitabin und Mitomycin C führte in einer Studie [272] mit einer kleinen Patientenzahl ebenfalls zu einer hohen Ansprechrate und ermutigenden Überlebensdaten. Es liegen allerdings bis jetzt keine verfügbaren Daten zu Grad 3 und 4 Toxizitäten vor. Zwischenergebnisse dieser Studien, die überwiegend in Abstraktform vorliegen, zeigen, obwohl einige dieser Studien zu erstaunlichen Ansprechraten führten, daß es keinen Beweis dafür gibt, daß sich die erhöhten Toxizitäten dieser Therapie [272, 283, 284] in ein verbessertes Überleben überführen lassen, vor allem dann, wenn sie mit der weniger toxischen Kombination Gemcitabin/5-FU verglichen werden (Tabelle 28, Tabelle 29 und Tabelle 32).

#### *Therapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom*

Das Konzept der simultanen Radiochemotherapie mit 5-FU wurde beim lokal inoperablen Pankreaskarzinom schon früh an der Mayo Klinik im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie überprüft. Die mit 35 – 40 Gy bestrahlten Patienten erhielten an den ersten 3 Bestrahlungstagen entweder eine niedrig dosierte Chemotherapie mit 5-FU (45 mg/kg) oder aber NaCl im Sinne einer Plazebokontrolle. Trotz der geringen Patientenzahl konnte für die 5-FU/Radiotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden [285]. Die „Gastrointestinal Tumor Study Group“ (GITSG) aktivierte eine weitere prospektive Vergleichsstudie, bei der eine fraktionierte Bestrahlung mit 40 bzw. 60 Gy mit oder ohne zusätzliche Gabe von 5-FU untersucht wurde. In den beiden kombinierten Therapiearmen wurde das Zytostatikum 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>/Tag), jeweils an den ersten 3 Tagen der in je 14tägigen Abständen a 20 Gy applizierten Bestrahlungsabschnitte verabreicht. Nach Abschluß der Radiatio wurde die Chemotherapie bis zu einer Dauer von 2 Jahren fortgeführt. Ausschließlich radiotherapeutisch behandelte Patienten lebten im Mittel 20 Wochen, Patienten in der 40 bzw. 60 Gy Strahlen- plus Chemotherapiegruppe hingegen 36 bzw. 40 Wochen [126]. Demgemäß wurden in der zweiten Phase dieser Studie, welche die Bedeutung der Bestrahlungsintensität klären sollte, Patienten nur mehr zwischen einer 40 bzw. 60 Gy Radiochemotherapie randomisiert. Die Studie wurde nach Rekrutierung von 169 Patienten abgeschlossen, wobei die höhere Bestrahlungsdosis nur un-

wesentlich vorteilhaft schien [126].

Obwohl die meisten Patienten mit fortgeschrittener Krankheit eine cytotoxische Chemotherapie mit palliativer Intention (um krankheitsbedingte Symptome zu mildern) erhalten, können nicht-resektable, lokal-fortgeschrittene Pankreaskarzinome auch mit einer alleinigen RT oder in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt werden [286]. Mit Hilfe von kombinierten Therapiemodalitäten mit RT und 5-FU basierter Chemotherapie (entweder alleine oder in Kombination mit Cisplatin oder anderen Substanzen) konnte gezeigt werden, daß solche Kombinationen durchführbar sind und günstige Ansprech- und Überlebensraten erbringen [139, 287-289]. Die Daten haben sogar zur Empfehlung geführt, daß die Therapiedauer reduziert werden könnte [288]. Eine Untersuchung die Gemcitabin als neue Hauptstütze der Chemotherapie in Kombination mit einer RT für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vorsieht erscheint prüfenswert. Gemcitabin ist ein potenter Radiosensitizer [290], der möglicherweise die Schwelle für die durch die Bestrahlung induzierte Apoptose reduziert. In Phase-I-Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom [176, 291, 292] und bei metastasierter Erkrankung [141] konnte demonstriert werden, daß eine wöchentliche oder zweiwöchentliche Gemcitabin-Therapie, kombiniert mit einer RT, mit akzeptablen Toxizitäten durchführbar ist. Vor kurzem wurde von einer Reihe von Studien berichtet, in der Gemcitabin entweder alleine oder mit anderen chemotherapeutischen Substanzen und in Kombination mit einer RT eingesetzt wurde [293-299]. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 33 zusammengefaßt. Eine vorangehende Radiochemotherapie mit Gemcitabin und 5-FU, gefolgt von einer Gemcitabin/Cisplatin-Therapie führte bei 70 % der Patienten zu einem "down-staging" und dem Erfolg einer Resektabilität bei 5 von 13 Patienten [297]. Eine alleinige Gemcitabin/Cisplatin-Therapie wurde ebenfalls mit einer Strahlentherapie kombiniert [298, 299]. Obwohl für diese Studien keine Ansprechdaten verfügbar sind, lassen die vorläufigen Daten von einer der Studien an sechs Patienten mit geringer Gemcitabin-Dosierung [299] vermuten, daß diese Therapie gut vertragen wird. Kombinierte Therapiemodalitäten mit Gemcitabin, hier ist besonders die Studie von Antonisse et al. [295] zu erwähnen, fallen im Vergleich zu anderen kombinierten Therapiemodalitäten im Hinblick auf die Toxizität sehr vorteilhaft aus [176, 298-302]. Das letztendliche Ziel bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, wird die Implementierung dieses Regimes noch vor Operation oder postoperativ sein [176, 297]. Eine Phase-I-Studie mit intraarterieller Gabe konnte ebenfalls ermutigende Ergebnisse hervorbringen [301]. Dies wird durch eine weitere Untersuchung mit Gemcitabin-Monotherapie, bei der ebenfalls eine lokoregionale Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms eingeleitet wurde, bestätigt [303]. Der von uns aktivierte sequentielle Behandlungsplan läßt sich nach den bisherigen Daten in bestehende Ergebnisse einordnen, wobei die geringe Fallzahl eine abschließende Beurteilung noch nicht ermöglicht.

### *Adjuvante und neoadjuvante Therapie*

Der Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie, Radiochemotherapie) des Pankreaskarzinoms ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gesichert. Die EORCT-Studie, die 104 Patienten einschloß, zeigte keinen Vorteil der postoperativen Radiochemotherapie mit 40 Gy + 5-FU im Vergleich zu den Kontrollen. Die multizentrische Studie der European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC), in die bis jetzt 530 Patienten postoperativ eingeschlossen wurden, ergab einen Überlebensnachteil der mit Radiochemotherapie behandelten Gruppe und einen möglichen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure. Die Validität der Studie ist jedoch wegen ihrer nicht adäquaten Randomisierung sehr in Frage gestellt worden. Die von uns aktivierte randomisierte Studie „Gemcitabin im Vergleich zur ausschließlichen Kontrolle bis zum Rezidiv“ kann hier offene Fragen klären. Zum einen erhalten wir Auskunft über eine mögliche Verlängerung der rezidivfreien Zeit. Weiter besteht durch die Stratifizierung nach Resektionsstatus, Nodalstatus und Tumorgröße die Möglichkeit, Gruppen zu identifizieren, die eventuell besonders von einer frühen Therapie profitieren bzw. eine frühe Therapie keinen Vorteil zeigt. Bisher rekrutiert diese weltweit zweitgrößte Studie mit dieser Fragestellung gut, so daß wir in naher Zukunft ein Ergebnis erwarten können.

### *Neue Therapieansätze*

Trotz vielfacher Bemühungen um neue Kombinationsmöglichkeiten und Applikationsformen, stehen wir weiter in der Not deutlich bessere Behandlungsfortschritte zu erreichen. Auf der Suche nach neuen Therapieansätzen sollte auch im Rahmen dieser Arbeit neue strategische Optionen eröffnet werden.

Das HER2-Gen wurde 1985 als menschliches Homolog eines transformierenden Onkogens bei der Ratte identifiziert. Es kodiert für ein zellmembranständiges Rezeptorprotein mit Tyrosinkinaseaktivität aus der selben Familie wie der Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF). Amplifikation des Gens führt zur Überexpression des HER2-Rezeptors. Die Bindung des Liganden an die extrazelluläre Domäne triggert die Phosphorylierung der intrazellulären Domäne. Dies löst wiederum eine Signalkaskade aus, die letztlich im Zellkern endet und dort einen Proliferationsreiz vermittelt. Die Signalkaskade und die ausgelösten Wirkungen sind noch nicht im einzelnen entschlüsselt, aber es steht außer Zweifel, daß die HER2-Überexpression ein unabhängiger, ungünstiger prognostischer Marker beim Mammakarzinom ist und funktionelle Bedeutung für das Tumorstadium hat. Es lag deshalb nahe, zu untersuchen, ob ein gegen den Rezeptor gerichteter Antikörper diese Effekte unterbinden könnte. Dieser therapeutische Ansatz ist beim Mammakarzinom mit einer HER2-Überexpression als wirksam belegt. Es stellte sich somit die Frage, ob diese Behandlungsoption auch für Patienten mit Pankreas-

karzinom eröffnet werden könnte. Die von uns durchgeführte Untersuchung konnte bei 20 Patienten keine dreifache Überexpression zeigen. Da diese Ergebnisse kontrovers zu zwei anderen kleineren Untersuchungen stehen, werden 100 weitere Patienten untersucht.

Vorstellbar sind auch Gemcitabin-Kombinationen, die zusammen mit anderen Antikörpertherapien eingesetzt werden, als eine Art Zusatz zu einer "promedikamenten-aktivierten" (Suizid-) Gentherapie [304] oder zusammen mit intratumoraler p53-Injektion [305, 306] durchgeführt werden. In der Tat lassen präklinische Studien vermuten, daß dieser Ansatz eine vielversprechende Möglichkeit bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms darstellt. So stellt Gemcitabin in Kombination mit existierenden und neuen Therapieansätzen klar die Hoffnung für die zukünftige Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom dar.

Neue Ansätze zur Therapie des Pankreaskarzinoms entwickeln sich z. Z. auf der Basis der bereits diskutierten molekularbiologischen Untersuchungen. Matrixmetalloproteinasen spielen eine Rolle im Rahmen der Invasion und Metastasierung. Sie werden bei Pankreaskarzinomen stark exprimiert. Inhibitoren dieser Enzyme (z. B. Marimastat) wurden bereits in ersten klinischen Studien geprüft, wobei die Ergebnisse dieser Studien nicht den erwarteten Erfolg zeigen konnten.

Ein anderer Therapieansatz basiert auf der hohen Prävalenz von K-ras-Mutationen bei Pankreaskarzinomen. Die RAS-Signaltransduktionswege sind demnach Ziel von Inhibitoren der Farnesyltransferase oder zellulärer Kinasen. Diese haben in Zellkultursystemen zur Differenzierung von Pankreaskarzinomzellen geführt. Hier bleibt abzuwarten welche Ergebnisse in der aktuellen Studie mit R115777, dem auch von uns eingesetzten Farnesyltransferase-Inhibitor, gezeigt werden können. In den von uns begonnen Untersuchungen zur Detektion von ras-mutierten Zellen, soll im Verlauf eine Korrelation zwischen therapeutischem Effekt der verschiedenen Behandlungsverfahren und der Menge an ras-mutierten Zellen im peripheren Blut untersucht werden. Weiter erhoffen wir uns, einen zuverlässigen Therapieverlaufparameter zu ermitteln.

Wachstumshemmend und Differenzierung induzierend wirken ebenfalls Retinoide und Interferon-alpha, die in ersten klinischen Studien eine ähnlich hoffnungsvolle Therapieoption darstellen. Alle diese Ansätze müssen als experimentelle Verfahren für klinische Studien angesehen werden, ähnlich wie die Immuntherapie.

### *Second-line*

Nach längerer stabiler Krankheitsdauer unter einer Gemcitabin-haltigen Therapie stellt sich bei



Progress der Erkrankung für Patienten in gutem Allgemeinzustand die Frage nach einer weiteren Therapieoption. Bislang liegen nur sehr wenige Arbeiten über Zweitlinientherapien beim Pankreaskarzinom vor. Zu Beginn dieser Untersuchung war ein weiteres Chemotherapiekonzept nach Gemcitabin noch nicht beschrieben. Deshalb sollte im Rahmen dieser Untersuchung ein Behandlungsplan etabliert werden, welcher auch nach Gemcitabin ein günstiges Wirkungsprofil bei geringen unerwünschten Wirkungen zeigt.

Die wöchentliche Therapie mit dem Taxan Paclitaxel konnte dies bei anderen Tumorentitäten wie dem Mamma-, Ovarial- und Bronchialkarzinom auch bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zeigen. Für das Pankreaskarzinom war eine antiproliferative Aktivität von Paclitaxel *in vitro* und im Tiermodell zu beobachten. In ersten klinischen Phase I/II-Studien wurden, bei der dreiwöchentlichen Verabreichung der Taxane als Primärtherapie beim Pankreaskarzinom, Ansprechraten von 0 bis 20 % mit medianen Überlebenszeiten von bis zu 7 Monaten erzielt. Allerdings war dies mit erheblichen Hämatotoxizitäten (WHO-Grad III/IV über 50 %) und verstärkter Fatigue-Symptomatik verbunden. Die gute Verträglichkeit der wöchentlichen Therapieabfolge und das potentielle Wirkungsprofil waren Grundlage für das Behandlungskonzept dieser Untersuchung.

In dieser prospektiven Studie mit einer wöchentlichen Therapie von Paclitaxel wurden 23 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom (UICC-Stadium IVb) aufgenommen, die in schnittbildgebenden Verfahren einen Tumorprogreß unter einer Gemcitabin-haltigen Therapie zeigten. Die Vortherapie bestand entweder aus Gemcitabin als Monotherapie und/oder in Kombination mit Folinsäure und 5-FU (24h). Bislang wurden 302 ambulante wöchentliche Gaben von Paclitaxel mit einer medianen Wochendosis von 73 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht. Die wöchentliche Therapieabfolge zeigte, im Unterschied zu den dreiwöchentlichen Schemata mit Paclitaxel, eine deutlich geringere hämatologische (WHO-Grad III/IV von ca. 5 %) Toxizität. Bei Patienten mit längerfristiger Behandlungsdauer trat eine vollständige Alopezie auf.

Das mediane Überleben ab Zweitlinientherapie liegt bei 19 (4+ bis 110+) Wochen. Eine komplette Remission, der bildgebend dokumentierte stabile Krankheitsverlauf über mindestens 10 Wochen bei einem Drittel der Behandelten sowie der über mehrere Wochen stabile oder rückläufige Tumormarkerverlauf bei der Hälfte der Behandelten belegt eine begrenzte Wirksamkeit dieses Schemas. Für die sequentielle Therapieabfolge Gemcitabin +/- 5-FU/Folinsäure und Paclitaxel konnte ein medianes Überleben von 14,9 Monaten (5,5 bis 72+ Monate) erzielt werden. Mit dieser Behandlungssequenz nähern wir uns im Überleben für selektionierte Patienten in den Bereich von R0-Resektionen des Pankreastumors. Diese Ergebnisse nähern sich somit zunehmend Therapieschemata an, die in der palliativen Therapie kolorektaler Tumoren

etabliert sind.

In der Folgerung erscheint die moderat dosierte, wöchentliche Therapie mit Paclitaxel aufgrund der Ausgewogenheit von erreichbarem Therapieziel und dem Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, für die palliative Therapie gut geeignet. Die Ergebnisse rechtfertigen dieses Therapieschema als Option für Patienten in gutem Allgemeinzustand und Progreß unter einer Gemcitabin-beinhaltenden Chemotherapie. Zur definitiven Beurteilung wird dieses Therapieschema, ebenso wie weitere sonstige sequentielle Therapien, in prospektiven größeren Phase-II-Studienkonzepten, unter Einbeziehung einer standardisierten Untersuchung der Lebensqualität, weiter untersucht.

### **Schlußfolgerung:**

Der Stellenwert der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms, muß in Relation zur verbleibenden Lebensqualität angesichts eingeschränkter Lebenserwartung eingeschätzt werden. Tumorrückbildungsraten stehen beim Pankreaskarzinom nicht mehr ausschließlich im Mittelpunkt der Überlegungen. Die Ergebnisse mit Gemcitabin sind gerade aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate dieses Medikamentes interessant. Deshalb erscheinen Kombinationstherapien unter Verwendung von Gemcitabin vielversprechend. Erfahrungen in Kombination mit Gemcitabin liegen für 5-FU/FA, Epirubicin und Cisplatin vor. Eine Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch verfrüht. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden die meisten Experimente und Daten für Gemcitabin in der Kombination mit 5-FU mit oder ohne Folinsäure publiziert. In dieser Kombination wurden in nichtrandomisierten Phase-II-Studien RR bis 40 % beobachtet, sowie CBR bei bis zu 50 % der Patienten. Colucci et al. [115] beobachteten mehr PR (31 versus 10 %), wenn die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin mit einer alleinigen Gemcitabin-Therapie verglichen wurde. Zusätzlich wurden ein objektives Ansprechen und CBR auch bei anderen Kombinationsstudien mit Gemcitabin erreicht (Tabelle 30 und Tabelle 32). Ein Ergebnis der meisten Kombinationsstudien mit Gemcitabin, bei denen Überlebensdaten zur Verfügung stehen, ist eine medianes Überleben von ungefähr acht bis neun Monaten. Ein medianes Überleben über 9 Monate an großen Patientenzahlen konnte bisher selten gezeigt werden. Unserer Meinung nach sollten aufgrund des krankheitsbezogenen Performance-Status palliative Behandlungsschemata ein Toxizitätslevel von WHO Grad 3 nicht erreichen. Aus diesem Grund scheint eine Gemcitabin-Gabe in Kombination mit biomoduliertem 5-FU die geeignetste Therapieoption zu sein. Es kann ambulant verabreicht werden, ohne die Lebensqualität der Patienten negativ zu beeinflussen. Obwohl einige 5-FU-Therapieregime eindeutig mit höherer Toxizität verbunden sind als andere, scheint diese Kombination, ohne Rücksicht auf die Art der 5-FU-Gabe, einen therapeutischen Vorteil gegenüber einer Gabe als Monotherapie zu zeigen. Da diese Therapie ausschließlich mit palliativer Intention verabreicht wird, können wir möglicherweise von der Behandlung des

kolorektalen Karzinoms lernen und weniger Zeit bei der Perfektion der idealen Methode der 5-FU-Zuführung verlieren. Besser sollten Kombinationen gewählt werden, die Wirksamkeit ohne schwere Nebenwirkungen bieten und gleichzeitig den Möglichkeiten der verschiedenen Behandlungszentren gerecht wird. Die von uns entwickelten Behandlungskonzepte ermöglichen für jede Behandlungssituation ein stadiengerechtes Vorgehen. Ausgehend von der palliativen Situation haben wir ein Schema entwickeln können, welches im Vergleich vor allem durch die geringe Toxizität und damit guter Verträglichkeit heraussticht. Auch die Überlebensdaten gehören zur Spitzengruppe der bisher publizierten Ergebnisse in der Behandlung des Pankreaskarzinoms.

Bislang gehen die meisten der verfügbaren Daten nur auf laufende, nichtrandomisierte Phase-II-Studien zurück, welche in Form von Abstracts veröffentlicht wurden. Die volle Publikation dieser Daten und zusätzliche Phase-II- und Phase-III-Studien sind notwendig, um herauszufinden, ob verbesserte RR, CBR und Überleben durch spezifische Kombinationsregime gegenüber Mono-Gemcitabin erreicht werden kann. Auch die von uns aktivierte multizentrische Phase-III-Studie soll hier weitere Daten generieren.

Der sich hieraus abzuleitende sequentielle Behandlungsplan mit einer kombinierten Radiochemotherapie zeigt, daß für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom in Einzelfällen eine neoadjuvante Behandlungsoption mit nachfolgender Resektion möglich ist. Aber auch für die Patienten ohne Resektionsmöglichkeit, kann ein vergleichsweise günstiges Behandlungsergebnis erreicht werden. Trotz der ermutigenden Daten zur Ansprechrate und zur Überlebensverbesserung durch eine Gemcitabin-Therapie in Kombination mit anderen Substanzen, besonders mit 5-FU und RT, bleibt die disseminierte Metastasierung Hauptgrund für das Scheitern einer Behandlung.

Für eine Therapie nach Versagen der Primärtherapie, stehen uns bisher nur wenig vergleichbare Untersuchungen zur Verfügung. Im palliativen Ansatz, bei gutem Allgemeinzustand der Patienten, kann durch eine Zeitlinientherapie das mediane Überleben deutlich über 12 Monate im metastasierten Stadium angehoben werden.

Der typische klinische Verlauf des Pankreaskarzinoms verläuft, selbst bei Patienten mit sehr guter Prognose, nach einer anscheinend kurativen Resektion, hin zur Entstehung von Lokalrezidiven und schließlich zu Lebermetastasen. Deshalb muß jede adjuvante oder Primärtherapie für Patienten mit Pankreaskarzinom wirksam gegen Lokalrezidive und systemische Ausbreitung sein. Die adjuvante Behandlung ist noch Gegenstand einer laufenden, von uns aktivierten Untersuchung, wobei die protokollgemäß durchgeführte Zwischenauswertung erste Hinweise

auf eine möglich neue Behandlungsoption eröffnet.

Die offensichtlichen neuen Kombinationspartner für Gemcitabin in der Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung schließen Farnesyltransferaseinhibitoren und Angiogenese-Inhibitoren [307] mit ein und lassen uns hoffen, daß wir hiermit wieder einen kleinen Schritt weiterkommen auf dem Weg zur kurativen Behandlung des Pankreaskarzinoms.

**Tabelle 28      Gemcitabin in Kombination mit 5-FU ohne Folinsäure**

| Referenz                            | Gemcitabin Dosis  | Kombinations-partner  | Pat. N=                | RR/CBR                                | Überleben (Median)                   |
|-------------------------------------|---|---|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Gemcitabin mit 5-FU Infusion</b> |   |   |                        |                                       |                                      |
| <b>Hidalgo [107]</b>                | 700-1000mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1,8,15<br>q28 Tage   | 5-FU 200mg/m <sup>2</sup><br>fortlaufend CI   | 26                     | 19.2 %<br>45 %                        | 10,3 Monate                          |
| <b>Borner [103]</b>                 | 1000mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1,8,15<br>q28 Tage   | 5-FU 200mg/m <sup>2</sup><br>fortlaufend CI   | 12                     | 25 %                                  | Nicht verfügbar                      |
| <b>Anchisi [252]</b>                | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 & 8   | 5-FU 200mg/m <sup>2</sup><br>CI Tag 1-15<br>q3 Wochen   | 16                     | 4PR<br>1 SD                           | 5,25 Monate                          |
| <b>Rodriguez-Lescure [110]</b>      | 800-1400mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage   | 5-FU 3000 g/m <sup>2</sup><br>(8 h CI)<br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 21                     | 19 %/<br>57 %                         | 22 Wochen                            |
| <b>Shulman [253]</b>                | 600mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1,8,15<br>q28 Tage  | 5-FU 200mg/m <sup>2</sup> /Tag CI<br>über 21 Tage   | 15                     | 2 PR<br>2SD                           | 8,0 Monate                           |
| <b>Riedel [254]</b>                 | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1,8,15<br>q28Tage   | 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> 24 h<br>Tag 1,8,15<br>q28 Tage  | 14                     | 2PR<br>7SD                            | 1-Jahres-<br>Überlebensrate:<br>36 % |
| <b>Gemcitabin mit Bolus 5-FU</b>    |   |   |                        |                                       |                                      |
| <b>Cascinu [112]</b>                | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 54                     | 3.7 %<br>51 %                         | 7 Monate                             |
| <b>Berlin [205]</b>                 | 1,000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage   | 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 36                     | 14 %                                  | 4.4 Monate                           |
| <b>Pastorelli [255]</b>             | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1,8,15<br>q28Tage   | 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1,8,15<br>q28 Tage   | 24                     | 3PR<br>SD (22 %)                      | 7.5 Monate                           |
| <b>De Gusmão [105]</b>              | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 14                     | 42.8 %<br>50 %                        | 13 Monate                            |
| <b>Tarantini [256]</b>              | I 1000 mg/m <sup>2</sup><br>II 1000 mg/m <sup>2</sup><br>III 1200 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage | I 1000 mg/m <sup>2</sup> Bolus<br>II 2000 mg/m <sup>2</sup> 24 h<br>III 2250 mg/m <sup>2</sup> 24 h<br>Tag 1, 8, 15<br>28 Tage 5-FU | 17<br>14-I,II<br>3-III | 4 PR<br>(2 in I, 1 in II<br>1 in III) | -                                    |

RR = Ansprechrate; CBR = „clinical benefit response“; PR = Partielle Remission; SD = Stabile Erkrankung; CI = kontinuierliche Infusion; h = Stunde

**Tabelle 29      Gemcitabin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure**

| Referenz                    | Gemcitabin Dosis                                       | Kombination Arznei/Therapie   | N= | RR/<br>CBR                 | Überleben<br>(Median) |
|-----------------------------|--|---|----|----------------------------|-----------------------|
| <b>Oettle [123]</b>         | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15, 22<br>q28 Tage | 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup><br>CI (24 h) und<br>Folinsäure 200 mg/m <sup>2</sup> (2 h)<br>Tag 1, 8, 15, 22<br>q42 Tage   | 38 | SD<br>>3<br>Monate<br>89 % | 9,3 Monate            |
| <b>Polyzos [257]</b>        | 750 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>q28 Tage          | 5-FU 350 mg/m <sup>2</sup><br>und Folinsäure 350 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 2, 3, 7, 8<br>q28 Tage   | 40 | 15 %<br>50 %               | Nicht verfügbar       |
| <b>Louvet [109]</b>         | 1000-<br>1500 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 3<br>q14 Tage   | 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus;<br>2000 oder 3000 mg/m <sup>2</sup> CI (48 h)<br>q 14 Tage<br>Folinsäure 400 mg/m <sup>2</sup> (2 h)<br>q14 Tage                                      | 48 | 19,1 %<br>50 %             | 8 Monate              |
| <b>Mousseau<br/>[258]</b>   | 800 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 3<br>q21 Tage             | 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus;<br>2.000 mg/m <sup>2</sup> CI (48 h) q21 Tage;<br>Folinsäure 400 mg/m <sup>2</sup> (2 h) Tag 1<br>Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> Tag 3<br>q 21 Tage | 24 | 35 %<br>74 %               | 9 Monate              |
| <b>Gutzler [111]</b>        | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage     | 5-FU 200 bis 500 mg/m <sup>2</sup> und<br>Folinsäure 20 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-5<br>q28 Tage   | 12 | 8,3 %                      | 8,5 Monate            |
| <b>Jovtis [259]</b>         | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage     | 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> Bolus<br>LV 25 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15   | 18 | 4 PR                       | 11 Monate             |
| <b>Castellano<br/>[260]</b> | 1250 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 oder 3                 | 5-FU 400mg.m <sup>2</sup> Bolus +600mg/m <sup>2</sup><br>CI Tag 1 & 2 alle 2 Wochen   | 22 | 5 PR                       | 8,8 Monate            |
| <b>Lencioni [261]</b>       | 1,000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage    | 5-FU 1.400-2.600 mg/m <sup>2</sup> (24h)<br>CI und Folinsäure 250 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q 28 Tage  | 21 | 9,5 %                      | Nicht verfügbar       |

**Gemcitabin mit oralen Fluoropyrimidinen**

|                            |   |  |    |                 |                 |
|----------------------------|---|--|----|-----------------|-----------------|
| <b>Hermann<br/>[262]</b>   | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>q 21 Tage     | Capecitabine 1000-1600 täglich<br>oral | 18 | 33 %            | Nicht verfügbar |
| <b>De Castro<br/>[263]</b> | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q 28 Tage | UFT-FA                                 | 38 | 16 %<br>SD 39 % | Nicht verfügbar |

RR = Ansprechrate; CBR = „clinical benefit response“; PR = Partielle Remission; SD = Stabile Erkrankung; DLT = Dosislimitierende Toxizität; CI = kontinuierliche Infusion; h = Stunde

**Tabelle 30      Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin und Oxaliplatin**

| Referenz                   | Gemcitabin<br>Dosis   | Kombination Arznei/Therapie   | N=             | RR/CBR                                   | Überleben<br>(Median) |
|----------------------------|---|---|----------------|--|-----------------------|
| <b>Heinemann<br/>[114]</b> | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 und 15; q28 Tage  | 35             | 11,5 %                                   | 8,3 Monate            |
| <b>Philip [113]</b>        | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 and 15; q28 Tage  | 27             | 36,4 %                                   | 7,4 Monate            |
| <b>Colucci [115]</b>       | Arm A und B:<br>1000 mg/m <sup>2</sup><br>wöchentlich x 7,<br>1 Woche Pause,<br>dann 3 Wochen<br>Therapie | Arm A: Keine begleitende Therapie<br>Arm B: Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup><br>nachfolgende Gemcitabin Dosis | A: 30<br>B: 32 | A: 10 %<br>B: 31 %<br>A: 45 %<br>B: 38 % | Nicht<br>verfügbar    |
| <b>Klapdor [265]</b>       | 700 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>alle 2 Wochen  | Oxaliplatin 70 mg/m <sup>2</sup> in 4 h Tag 1   | 9              | 4 PR<br>2 MR<br>3 SD                     | --                    |

RR = Ansprechrate; CBR = „clinical benefit response“; PR = Partielle Remission; SD = Stabile Erkrankung;  
CI = kontinuierliche Infusion; h = Stunde

**Tabelle 31      Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel**

| Referenz                     | Gemcitabin<br>Dosis  | Kombination<br>Arznei/Therapie  | N= | RR/CBR          | Überleben<br>(Median) |
|------------------------------|--|---|----|-----------------|-----------------------|
| <b>Kakolyris [118]</b>       | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 and 8<br>q21 Tage  | Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8 q21 Tage   | 27 | 7,4 %           | 7 Monate              |
| <b>Jacobs [209]</b>          | 800 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage<br>1000mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 & 8 q21 Tage | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 q 28 Tage<br>Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 & 8 q21 Tage | 25 | 28 %            | Nicht<br>verfügbar    |
| <b>Clark [208]</b>           | 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 q28 Tage  | 24 | 8 %             | Nicht<br>verfügbar    |
| <b>Lueck [268]</b>           | 800 mg/m <sup>2</sup><br>wöchentlich x 12<br>Zyklen; 1 Woche<br>Pause nach Zyklus<br>6 und 9     | Docetaxel 25-35 mg/m <sup>2</sup><br>wöchentlich x 12 Zyklen;<br>1 Woche Pause nach Zyklus 6<br>und 9     | 13 | 23 %<br>SD 69 % | Nicht<br>verfügbar    |
| <b>Cascinu [207]</b>         | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 & 8 q21 Tage   | Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8 q21 Tage  | 18 | 5,5 %           | 5,4 Monate            |
| <b>Androulakis<br/>[269]</b> | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 & 8 q21 Tage   | Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8  | 56 | 11,5 %          | 8 Monate              |

RR = Ansprechrare; CBR = „clinical benefit response“; PR = Partielle Remission; SD = Stabile Erkrankung;  
CI = kontinuierliche Infusion; h = Stunde



**Tabelle 32 Weitere Kombinationen mit Gemcitabin**

| Referenz              | Gemcitabin Dosis   | Kombination<br>Arznei/Therapie   | N= | RR/CBR       | Überleben<br>(Median) |
|-----------------------|--|--|----|--------------|-----------------------|
| Neri [119]            | 800-1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage   | Epirubicin:<br>20 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q28 Tage  | 12 | 25 %<br>45 % | Nicht verfügbar       |
| Raderer [120]         | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q35 Tage   | Epirubicin: 60 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1;<br>G-CSF 5µg/kg<br>Tag 2-6<br>q35 Tage                              | 47 | 19 %<br>40 % | >5,5 Monate           |
| Bazin [308]           | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>q35 Tage   | Mitomycin C<br>5 mg/m <sup>2</sup> Tag 1<br>q35 Tage   | 14 | 28 %<br>46 % | Nicht verfügbar       |
| Bazin [309]           | 1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>1000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 21, 29                                     | Mitomycin 5-10 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1  | 16 | 38 %         | Nicht verfügbar       |
|                       |  | Mitomycin 8 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 2   | 9  | 60 %         |                       |
| Klapdor [272]         | 800 mg/m <sup>2</sup><br>via truncus Katheder<br>(intraarteriell)<br>Tage 1 und<br>800 mg/m <sup>2</sup> IV<br>Tag 8, 15 | Mitomycin C<br>10-15 mg/m <sup>2</sup><br>via truncus Katheder<br>(intraarteriell)<br>Tag 1                    | 15 | 53 %         | >7 Monate             |
| Stathopoulos<br>[280] | 900 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>q21 Tage  | Irinotecan 300 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8<br>q21 Tage  | 20 | 15 %         | Nicht verfügbar       |
| Rocha Lima<br>[281]   | 1,000 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>q21 Tage  | Irinotecan 100 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>q21 Tage   | 45 | 20 %         | 6 Monate              |
| Villa [283]           | 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8<br>q28 Tage  | Cisplatin und<br>Epirubicin: 40 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1 q 28 Tage;<br>5-FU 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag<br>CI | 26 | 69 %         | >8 Monate             |
| Reni [284]            | 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8  | Epirubicin + Cisplatin<br>40mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1<br>5-FU 200mg/24 h<br>Tag 1, 8                          | 29 | 62 %         | 6,5+ Monate           |

RR = Ansprechrates; CBR = „clinical benefit response“; PR = Partielle Remission; SD = Stabile Erkrankung  
CI = kontinuierliche Infusion; h = Stunde

**Tabelle 33      Gemcitabin in Kombination mit Radiotherapie**

| Referenz                           | Radiatio  | Kombination<br>Arznei/Therapie   | N= | RR/CBR  | Überleben<br>(Median)                            |
|------------------------------------|---|--|----|---|--|
| <b>Epelbaum [293]<br/>Phase II</b> | Gesamtdosis<br>50,4 Gy in 1,8<br>Gy Fraktionen                                | Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich<br>über 7 Wochen<br>400 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich x 3<br>q28 Tage über 2 Zyklen                       | 20 | 4 PR<br>6 MR<br>2 SD<br>50 % CBR                                      | 12 Monate  |
| <b>Antonisse [295]</b>             | 3 Fraktionen<br>von 8 Gy<br>wöchentlich                                       | Gem 300 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1, 8, 15<br>1000 mg/m <sup>2</sup><br>bis Tag 22  | 21 | -   | 16.2 Monate                                      |
| <b>Reyes-Vidal [296]</b>           | 45 Gy in<br>25 Fraktionen   | Gem 200-350 mg/m <sup>2</sup><br>i.v. wöchentlich 5 Wochen   | 14 | 2 CR<br>6 PR<br>6 SD  | Nein   |
| <b>Wilkowski [297]</b>             | 1,80 Gy pro<br>Fraktion<br>Total 45 Gy  | Gem 300 mg/m <sup>2</sup><br>5-FU 350 mg/m <sup>2</sup> + Gem/Cis<br>vor oder nach CT  | 13 | Downstaging<br>in 70 % Pat<br>Resektabilität<br>in 5/10<br>Patienten. |  |
| <b>Brunner [298]</b>               | SD 1,8 Gy<br>täglich<br>TD 50,4 Gy bis<br>55,8 Gy                             | CDDP 20 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1-5, 29-33<br>Gem 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 2, 5, 12, 19, 26, 33, 40   | 10 | 1 mit RO-<br>Resektion  | -  |
| <b>Brunner [300]</b>               | 1,8 Gy<br>Gesamtdosis<br>50,4 Gy gefolgt<br>von einem<br>Boost von<br>55,8 Gy | Mitomycin C 10 mg/m <sup>2</sup> , i.v.<br>Bolusinjektion, Tag 2 und 30 +<br>5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. CI<br>(120 h)<br>Tag 1-5 und 29-33 | 27 | 9/25-RO   | Median follow-<br>up<br>20 Monate<br>6/25 lebend |
| <b>Berns [310]</b>                 | 44,8 Gy<br>28 Fraktionen<br>(2 x 1,6 Gy)                                      | Folinsäure 300 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1-3<br>5-FU 600 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 1-3   | 62 |   | 12,8 Monate                                      |
| <b>Osinsky [301]</b>               | 3 Tage nach<br>Chemo. 5x2,<br>5 Gy pro Woche<br>(Gesamtdosis<br>30 Gy)        | 5-FU 2g-2.5g/m <sup>2</sup> + ADR<br>50-60 mg/m <sup>2</sup><br>+CDDP 40-50 mg/m <sup>2</sup><br>über 120 min<br>Tag 1-4                         | 29 | 10 PR<br>13 SD<br>6 PD  | PFS<br>11,3 Monate                               |

RR = Ansprechrare; CBR = „clinical benefit response“; PR = Partielle Remission; SD = Stabile Erkrankung;  
 Gem = Gemcitabin; CI = kontinuierliche Infusion; h = Stunde

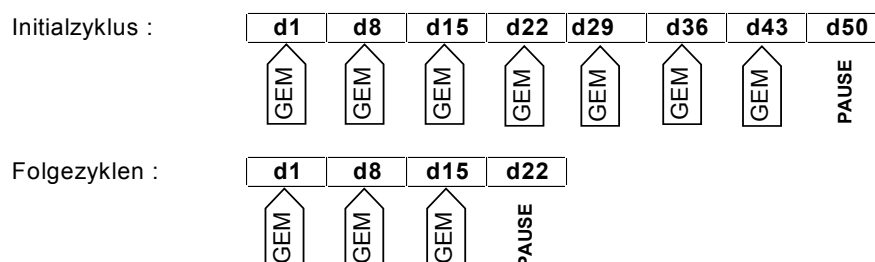
## 6 Anhang

### Protokoll Synopse

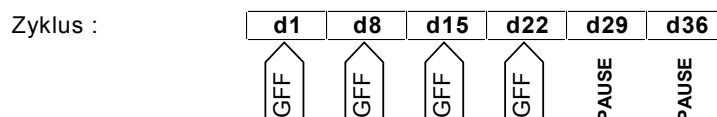
|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Titel</b>                  | <b>Gemcitabin mono versus Gemcitabin in Kombination mit 5-FU (24 h) und Folinsäure bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom.</b>  |
| <b>Projektphase</b>           | Phase III   |
| <b>Indikation</b>             | Inoperables Pankreaskarzinom (UICC 1997, Stadium III-IVb) bei Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten haben   |
| <b>Primäre Studienziel</b>    | Vergleich der Einjahresüberlebensrate – Hypothese: Kann durch die Kombinationstherapie die Einjahresüberlebensrate von 18 % auf 30 % angehoben werden?  |
| <b>Sekundäre Studienziele</b> | Vergleich <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der progressionsfreien Zeit</li> <li>▪ des medianen Überlebens</li> <li>▪ der Toxizität</li> </ul>   |
| <b>Studiendesign</b>          | Prospektive, offene, multizentrische Phase III – Studie   |
| <b>Patientenzahl</b>          | insgesamt 304 Patienten<br>(137 auswertbare Patienten pro Arm bei $p < 0.05$ , Power 80 %)  |
| <b>Einschlußkriterien</b>     | Patienten im Alter von mind. 18 Jahren mit einem histologisch gesichertem, fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom der Stadien (UICC 1997) III bis IVb <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Karnofsky-Performance Status <math>\geq 60</math> %</li> <li>▪ Lebenserwartung von mind. 12 Wochen</li> <li>▪ Klinisch meßbare Tumorerkrankung (mind. 1cm<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Keine vorangegangene Chemotherapie</li> <li>▪ Keine andere Form einer onkologischen Therapie (z. B. Radiotherapie, Immuntherapie)</li> <li>▪ Patienten - Compliance und geographische Nähe, die eine übliche Nachbeobachtung ermöglichen</li> <li>▪ Adäquate Knochenmarksfunktion (Leukozytenzahl <math>\geq 3.5 \times 10^9/l</math>, Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, Hämoglobin <math>\geq 80</math> g/l)</li> <li>▪ Unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung</li> <li>▪ negativer Schwangerschaftstest</li> </ul> |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Ausschlußkriterien</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktive Infektion (nach Einschätzung des Prüfers)</li> <li>▪ Unzureichende Nierenfunktion</li> <li>▪ Unzureichende Leberfunktion (Bilirubin &gt; 2facher Normbereich, Transaminasen &gt; 3facher Normbereich, bei Lebertumoren bis zum 5-fachen des Normbereichs)</li> <li>▪ (Serumkreatinin &gt; 2facher Normbereich)</li> <li>▪ Schwangerschaft/Stillzeit</li> <li>▪ Schwere systemische Tumorkomplikationen, die eine akute Intervention benötigen (zum Zeitpunkt der Rekrutierung)</li> </ul> |
|---------------------------|---|

**Arm A:** Gemcitabin 1000mg/m<sup>2</sup> (30 min.)



**Arm B:** Gemcitabin 1000mg/m<sup>2</sup> (30 min.)  
 Folinsäure 200mg/m<sup>2</sup>(30 min.)  
 5-FU 750mg/m<sup>2</sup>(24h)



Bei Toxizität > WHO II° erfolgt eine Dosisanpassung nach Plan.

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Behandlungsplan</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Chemotherapie wird bis zum Progred der Erkrankung gegeben und solange der Patient einen Nutzen von der Therapie hat (PR, SD). Bei CR werden noch zusätzlich zwei Behandlungszyklen verabreicht</li> <li>▪ Patienten, die eine CR oder PR erreichen, werden auf Operabilität überprüft.</li> <li>▪ Bei Auftreten von schwerer Unverträglichkeit oder bei Fortschreiten der Erkrankung wird die Behandlung abgebrochen, und der Patient beendet die Studie</li> <li>▪ Im Abstand von 12 Wochen erfolgt eine Spiral-CT oder MRT-Untersuchung.</li> </ul> |
| <b>Begleittherapie</b> | Antiemese  |

---

**Protokoll Synopse**


---

**Titel:** **Adjuvante Chemotherapie des resezierten Pankreaskarzinoms (R0/R1-Resektion) mit Gemcitabin versus Kontrollarm**

---

**Indikation** R0-/R1-reseziertes Pankreaskarzinom

---

**Primäres Studienziel** Vergleich des rezidivfreien Intervalles

**Sekundäre Studienziele**

- Vergleich des medianen Überlebens
- Beurteilung der Toxizität im Behandlungsarm
- Beurteilung der Lebensqualität in beiden Studienarmen

---

**Studiendesign** offene randomisierte Phase III-Studie

---

**Patientenzahl** insgesamt 368 Patienten  
(153 auswertbare Patienten pro Arm, alpha=5 %, Power 90 %)

---

**Einschlußkriterien**

- histologisch gesichertes Pankreaskarzinom
- R0-Resektion/R1-Resektion
- standardisierte OP (Whippelsche OP, regionale oder totale Pankreatektomie)
- Performance Status (Karnofsky Index) von 50 oder höher
- keine klinisch meßbaren Tumorerkrankungen postoperativ
- Patient ist compliant, adäquates Follow-up möglich (geographische Nähe)
- Bereitschaft des Patienten zur regelmäßigen Vorstellung in den nächsten 2 Jahren
- Leukozyten > 3,5/nl; Thrombozyten > 100/nl; Hämoglobin > 80 g/l
- Einwilligungserklärung des Patienten
- Patient ist mindestens 18 Jahre alt
- bei Frauen in gebärfähigem Alter: ausreichende Kontrazeption bis 3 Monate nach Studienende
- Beginn der adjuvanten Behandlung am Tag 10 nach OP oder nach Abschluß der Wundheilung, spätestens 6 Wochen nach OP

---

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Ausschlußkriterien</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktive Infektion</li> <li>▪ Quick-Wert &lt; 50 % oder PTT um mehr als 1,5faches verlängert, Transaminasen um mehr als 3faches der Norm erhöht</li> <li>▪ eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin &gt; 1,5fache des Normgrenzwertes)</li> <li>▪ Tumormarker (Ca 19-9; CEA) postoperativ &gt; 2,5fache des Normgrenzwertes</li> <li>▪ Schwangerschaft/Stillzeit</li> <li>▪ Tumorleiden in der Vorgeschichte</li> </ul>  |
| <b>Angewandte Arzneimittel</b> | <p><i>Arm A</i></p> <p>Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 gegeben, mit Therapiepause am Tag 22. Am Tag 29 beginnt ein neuer 4wöchiger Zyklus (ins. 6 Zyklen).</p> <p><i>Arm B</i></p> <p>keine adjuvante Chemotherapie; Standard</p> <p>Bei Toxizität erfolgt eine Dosisanpassung nach Plan.</p>  |
| <b>Behandlungsplan</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Therapie im Behandlungsarm erfolgt wöchentlich über drei aufeinander folgende Wochen mit einer sich anschließenden Woche Therapiepause.</li> <li>▪ In der Kontrollgruppe wird keine Chemotherapie verabreicht. Es werden jedoch die gleichen Kontrolluntersuchungen wie im Gemcitabin-Arm durchgeführt.</li> <li>▪ Die gesamte Therapiedauer beträgt 6 Zyklen.</li> <li>▪ Im Abstand von 8 Wochen erfolgt eine bildgebende Untersuchung (Sonographie oder CT). Nach Abschluß des Behandlungszeitraumes muß eine CT-Untersuchung durchgeführt werden.</li> <li>▪ Im Anschluß an den Behandlungszeitraum (24 Wochen) erfolgen Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von 8 Wochen bis Woche 104.</li> <li>▪ Bei Auftreten von schwerer Unverträglichkeit oder bei Fortschreiten der Erkrankung wird die Behandlung abgebrochen und der Patient beendet die Studie.</li> </ul> |
| <b>Begleittherapie</b>         | Antiemese im Behandlungsarm (Arm A)  |

## 7 Literatur

1. Balzano G, Bassi C, Zerbi A, et al.: Evaluation of UICC TNM classification for pancreatic cancer. A study of 228 patients. *Int J Pancreatol* 1997; 21(2): 111-8.
2. Flanders TY, Foulkes WD: Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet* 1996; 33(11): 889-98.
3. Gudjonsson B: Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60(9): 2284-303.
4. Fontham ET, Correa P: Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989; 69(3): 551-67.
5. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al.: Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(20): 1510-6.
6. Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, et al.: Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study of the search programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996; 67(1): 63-71.
7. Mirvish SS: Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer* 1986; 58(8): 1842-50.
8. Rivenson A, Hoffmann D, Prokopczyk B, Amin S, Hecht SS: Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F344 rats by tobacco-specific and Aroclor-derived N-nitrosamines. *Cancer Res* 1988; 48(23): 6912-7.
9. Pour PM, Rivenson A: Induction of a mixed ductal-squamous-islet cell carcinoma in a rat treated with a tobacco-specific carcinogen. *Am J Pathol* 1989; 134(3): 627-31.
10. Corra S, Kazakoff K, Lawson TA, Adrian TE, Pour PM: Cholecystokinin inhibits DNA alkylation induced by N-nitrosobis (2-oxopropyl)amine (BOP) in hamster pancreas. *Cancer Lett* 1992; 62(3): 251-6.
11. Hoffmann D, Rivenson A, Abbi R, Wynder EL: A study of tobacco carcinogenesis: effect of the fat content of the diet on the carcinogenic activity of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in F344 rats. *Cancer Res* 1993; 53(12): 2758-61.
12. Schmidt W, Popham RE: The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer* 1981; 47(5): 1031-41.
13. Heuch I, Kvale G, Jacobsen BK, Bjelke E: Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1983; 48(5): 637-43.
14. Wynder EL, Dieck GS, Hall NE: Case-control study of decaffeinated coffee consumption and pancreatic cancer. *Cancer Res* 1986; 46(10): 5360-3.
15. Gordis L: Consumption of methylxanthine-containing beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 1990; 52(1): 1-12.
16. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1433-7.
17. Chari ST, Mohan V, Pitchumoni CS, Viswanathan M, Madanagopalan N, Lowenfels AB: Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. *Pancreas* 1994; 9(1): 62-6.
18. Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, et al.: Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333(15): 970-4.
19. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Virolainen M: The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 69(5): 1112-4.
20. Warshaw AL, Compton CC, Lewandowski K, Cardenosa G, Mueller PR: Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990; 212(4): 432-43.
21. Ooi LL, Ho GH, Chew SP, Low CH, Soo KC: Cystic tumours of the pancreas: a diagnostic dilemma. *Aust N Z J Surg* 1998; 68(12): 844-6.
22. Warshaw AL, Rutledge PL: Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 1987; 205(4): 393-8.
23. Reznick RH, Stephens DH: The staging of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Radiol* 1993; 47(6): 373-81.
24. Fearon ER: K-ras gene mutation as a pathogenetic and diagnostic marker in human cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(24): 1978-80.
25. Satoh K, Sasano H, Shimosegawa T, et al.: An immunohistochemical study of the c-erbB-2 oncogene product in intraductal mucin-hypersecreting neoplasms and in ductal cell carcinomas of the pancreas. *Cancer* 1993; 72(1): 51-6.
26. Casey G, Yamanaka Y, Friess H, et al.: p53 mutations are common in pancreatic cancer and are absent in chronic pancreatitis. *Cancer Lett* 1993; 69(3): 151-60.
27. Naumann M, Savitskaia N, Eilert C, Schramm A, Kalthoff H, Schmiegel W: Frequent codeletion of p16/MTS1 and p15/MTS2 and genetic alterations in p16/MTS1 in pancreatic tumors. *Gastroenterology* 1996; 110(4): 1215-24.
28. Ghadimi BM, Schlag PM: Molekulare Genetik des Pankreaskarzinoms. *Onkologe* 1999; 5(3): 188-93.
29. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M: Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53(4): 549-54.
30. Kalthoff H, Schmiegel W, Roeder C: p53 and k-ras alterations in pancreatic epithelial cell lesions. *Oncogene* 1993; 8: 289-98.
31. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, et al.: Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(6): 684-8.
32. Warshaw AL, Swanson RS: Pancreatic cancer in 1988. Possibilities and probabilities. *Ann Surg* 1988; 208(5): 541-53.
33. Trapnell J: The natural history and management of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1972; 1: 147-66.
34. Gullo L, Pezzilli R, Morselli Labate AM: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(2): 81-4.

35. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN: New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(2): 211-5.
36. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K: The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988; 34(1): 1-8.
37. Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, et al.: Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1995; 40(3): 696-700.
38. Palazzo L: Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998; 30(1): 103-7.
39. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci JT, Chuttani R: Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996; 110(2): 589-97.
40. Ueno E, Takada Y, Yoshida I, Toda J, Sugiura T, Toki F: Pancreatic diseases: evaluation with MR cholangiopancreatography. *Pancreas* 1998; 16(3): 418-26.
41. Merckle EM, Nussle K, Glasbrenner B, et al.: MRCP - eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Z Gastroenterol* 1998; 36(3): 215-24.
42. Raedsch R, Sauerbruch T: Einsatz der ERCP bei Verdacht auf Gallengangs- und Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol* 1992; 30(10): 765-9.
43. Riemann JF, Kohler B: Endoscopy of the pancreatic duct: value of different endoscope types. *Gastrointest Endosc* 1993; 39(3): 367-70.
44. Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda A, Muto T: Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(3): 465-7.
45. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, et al.: Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993; 25(2): 143-50.
46. Villanueva RR, Nguyen Ho P, Nguyen GK: Needle aspiration cytology of acinar-cell carcinoma of the pancreas: report of a case with diagnostic pitfalls and unusual ultrastructural findings. *Diagn Cytopathol* 1994; 10(4): 362-4.
47. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU: Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 151(1): 76-80.
48. Fernandez del Castillo CL, Warshaw AL: Pancreatic cancer. Laparoscopic staging and peritoneal cytology. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(1): 135-42.
49. Merchant NB, Conlon KC: Laparoscopic evaluation in pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 15(3): 155-65.
50. Zimny M, Bares R, Fass J, et al.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(6): 678-82.
51. Scheurer U: Pankreaskarzinom: Diagnostik. *Ther Umsch* 1996; 53(5): 377-86.
52. Warshaw AL, Fernandez del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(7): 455-65.
53. Alanen KA, Joensuu H: Long-term survival after pancreatic adenocarcinoma--often a misdiagnosis? *Br J Cancer* 1993; 68(5): 1004-5.
54. Schöfl R: Pankreaskarzinom--Diagnose und Screening--endoskopische Therapie. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106(22): 698-700.
55. Steinberg W: The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(4): 350-5.
56. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB: Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas* 1994; 9(6): 731-4.
57. Ishii H, Okada S, Sato T, et al.: CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(13): 279-83.
58. Gogas H, Loftis FJ, Evans TR, Daryanani S, Mansi JL: Are serial measurements of CA19-9 useful in predicting response to chemotherapy in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas? *Br J Cancer* 1998; 77(2): 325-8.
59. Heinemann V, Schermuly MM, P. S, et al.: CA 19-9: A Predictor of Response in Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine and Cisplatin. *Anticancer Research* 1999; 19: 2433-36.
60. Urrutia R, DiMagno EP: Genetic markers: the key to early diagnosis and improved survival in pancreatic cancer? *Gastroenterology* 1996; 110(1): 306-10.
61. Matsumoto S, Harada H, Tanaka J, et al.: Evaluation of cytology and tumor markers of pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer at early stages. *Pancreas* 1994; 9(6): 741-7.
62. Trumper LH, Burger B, von Bonin F, et al.: Diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by polymerase chain reaction from pancreatic secretions. *Br J Cancer* 1994; 70(2): 278-84.
63. Tada M, Ohashi M, Shiratori Y, et al.: Analysis of K-ras gene mutation in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease. *Gastroenterology* 1996; 110(1): 227-31.
64. Tada M, Omata M, Kawai S, et al.: Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53(11): 2472-4.
65. Urban T, Ricci S, Grange JD, et al.: Detection of c-Ki-ras mutation by PCR/RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(24): 2008-12.
66. Farthing M: Detection of mutations (p53, K-ras) in plasma and stool. *Biliopancreatic malignancy: from gene to cure* 1999: A 33.
67. Sobin LH, Wittekind C: UICC (1997) TNM Classification of malignant tumours. New York: Wiley, 1997 ICD-O C25.0-2.8).
68. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al.: A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 1990; 65(10): 2207-12.
69. Bukowski RM, Fleming TR, Macdonald JS, Oishi N, Taylor SA, Baker LH: Evaluation of combination chemotherapy and



- phase II agents in pancreatic adenocarcinoma. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71(2): 322-5.
70. Brennan M, Kinsella T, Casper E: Cancer of the pancreas, 4 ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1993. (De Vita VJ, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology).
  71. Smalley S, Macdonald J: Pancreatic cancer, 2 ed. New York: McGraw-Hill, 1993. (Calabres P, Schein P, eds. Medical Oncology).
  72. Tajiri H, Yoshimori M, Okazaki N, Miyaji M: Phase II study of continuous venous infusion of 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 1991; 48(1): 18-21.
  73. Lionetto R, Pugliese V, Bruzzi P, Rosso R: No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31a(6): 882-7.
  74. Kollmannsberger C, Peters HD, Fink U: Chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1998; 24(2): 133-56.
  75. Mallinson C, Rake M, Cocking J, et al.: Chemotherapy in pancreatic cancer. Results of a controlled, prospective, randomised multicentre trial. *BMJ* 1980(281): 1589-91.
  76. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81(6): 882-5.
  77. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al.: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(6): 593-600.
  78. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ: A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78(3): 627-32.
  79. Burris H, Storniolo AM: Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1997; 33(1): 18-22.
  80. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al.: Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994; 12(1): 29-34.
  81. Carmichael J, Fink U, Russell RC, et al.: Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73(1): 101-5.
  82. Burris HAr, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-13.
  83. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R: An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999; 85(6): 1261-8.
  84. Di Constanzo F, Sdrobolini A, Gasperoni S: [Possibilities of palliation in pancreatic cancer]. *Tumori* 1999; 85(1): 47-53.
  85. Glimelius B, Linne T, Hoffman K, et al.: Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 434-40.
  86. Sporn JR: Practical recommendations for the management of adenocarcinoma of the pancreas. *Drugs* 1999; 57(1): 69-79.
  87. van Riel JM, van Groeningen CJ, Pinedo HM, Giaccone G: Current chemotherapeutic possibilities in pancreaticobiliary cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(4): 157-61.
  88. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997; 47(1): 5-27.
  89. Blaszkowsky L: Treatment of advanced and metastatic pancreatic cancer. *Front Biosci* 1998; 3: 214-25.
  90. Moertel CG: Chemotherapy of gastrointestinal cancer. *Clin Gastroenterol* 1976; 5(3): 777-93.
  91. Hansen R, Quebbeman E, Ritch P, Chitambar C, Anderson T: Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. *Am J Med Sci* 1988; 295(2): 91-3.
  92. DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG: Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1991; 9(12): 2128-33.
  93. Ahlgren JD: Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78(3): 654-63.
  94. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al.: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253(14): 2061-7.
  95. Oster MW, Gray R, Panasci L, Perry MC: Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. A comparison of 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin, and mitomycin (FSM). *Cancer* 1986; 57(1): 29-33.
  96. Kelsen D, Hudis C, Niedzwiecki D, et al.: A phase III comparison trial of streptozotocin, mitomycin, and 5-fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside, and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1991; 68(5): 965-9.
  97. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al.: A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 347-53.
  98. Heinemann V, Xu YZS, Sen A, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W: Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2',2'-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990; 38(4): 567-572.
  99. Ardan B, Luis R, Jaime M, Franceschi D: Biomodulation of Fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Invest* 1998; 16(4): 237-51.
  100. Schmoll HJ, Köhne CH, Lorenz M, et al.: Weekly 24h infusion of high-dose (HD) 5-fluorouracil (5-FU 24 h) with or without folinic acid (FA) vs. bolus 5-FU/FA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): A randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000: A 935.
  101. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH: The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. Karnofsky Performance Status (KPS). *Cancer* 1948; 1: 634-666.
  102. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, al. e: Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15(246): A 623.
  103. Borner MM, Mauerer CA, Friess H, Ludwig CU, Büchler MW, Fey MF: Gemcitabine (GEM) and continuous infusion fluorouracil (CIF): a phase II Study in advanced pancreatic cancer (APC). *Ann Oncol* 1998; 9(4): A 241 P.

104. Cascinu S, Silva RR, Barni S, al. e: on behalf of GISCAD (Italian Group for the study of digestive tract cancer). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17(264a): A 1013.
105. de Gusmao C, Murad AM, Scalabrini-Neto AO, al. e: Phase II trial of the use of gemcitabine and 5-fluorouracil in the treatment of advanced pancreatic (APC) and biliary tract (ABTC) adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1016.
106. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, al. e: Gemcitabine (GEM) plus 5-fluorouracil (5-FU) modulated by leucovorin (LV) for advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(4): A 262.
107. Hidalgo M, Castellano D, Paz Ares L, et al.: Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 585-92.
108. Oettle H, Pelzer U, Hochmuth K, et al.: Phase I trial of gemcitabine (Gemzar®), 24 h infusion 5-fluorouracil and folinic acid in patients with inoperable pancreatic cancer. *Anti-Cancer-Drugs* 1999; 10: 699-704.
109. Louvet C, Hammel P, Andre, al. e: Multicenter phase II study in advanced pancreatic adenocarcinoma patients treated with a combination of leucovorin, 5-FU bolus and infusion and gemcitabine (FOLFUGEM regimen). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1097.
110. Rodriguez-Lescure A, Carrato A, Massuti B, al. e: Phase I-II study of gemcitabine (GEM) and weekly 48-hour continuous infusion (CI) high-dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced exocrine pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1145.
111. Gützler F, Moehler M, Hosch WP, al. e: A phase I study of gemcitabine (GEM) in combination, with five days 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients with advanced adenocarcinoma of pancreas or bile duct. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1097.
112. Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al.: A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic, cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *British Journal of Cancer* 1999; 80(10): 1595-8.
113. Philip PA, Zalupski M, Vaitkevicius VK, al. e: Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1053.
114. Heinemann V, Wilke H, K. P, al. e: Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced and metastatic pancreatic cancer: Final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1052.
115. Colucci G, Riccardi F, Giuliani F, al. e: Randomized Trial of Gemcitabine alone or with Cisplatin (CDDP) in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer (APC): A Phase II Multicenter Study of the Southern Italy Oncology Group. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 961.
116. Lueck A, Ridwelski K, Lippert H: Phase I study of a treatment with Gemcitabine and Docetaxel weekly in advanced pancreatic cancer. *Proc. ESMO* 1998: A249.
117. Jacobs AD, Otero H, Picozzi V, al. e: Gemcitabine (G) and Taxotere (T) in patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18(288a): A 1128.
118. Kakolyris S, Stathopoulos G, Tsavaris N, al. e: First line treatment with Docetaxel (D) and Gemcitabine (G) in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. A Multicenter Phase II Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 960.
119. Neri B, Mini E, Fioretto L, al. e: Dose-finding study of gemcitabine and epirubicin in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1128.
120. Raderer M, Kornet GV, Valencak J, al. e: Phase II trials of gemcitabine, epirubicin and G-CSF in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(2): A 169.
121. Takimoto CH, Yee LK, Venzon DJ, et al.: High inter- and inpatient variation in 5-fluorouracil plasma concentrations during a prolonged drug infusion. *Clin Cancer Res* 1999; 5(6): 1347-52.
122. Gamelin E, Boisdron Celle M, Delva R, et al.: Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1470-8.
123. Oettle H, Arning M, Pelzer U, et al.: Phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naïve advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 1267-72.
124. Abe M, Takahashi M: Klinische Erfahrungen mit der intraoperativen Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen. *Strahlentherapie* 1982; 158(10): 585-93.
125. Moertel CG, Childs DS, Jr., Reitemeier RJ, Colby MY, Jr., Holbrook MA: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2((7626)): 865-7.
126. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al.: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48(8): 1705-10.
127. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al.: Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg* 1994; 129(10): 1075-80.
128. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB, 3rd: Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 317-23.
129. Kamthan AG, Morris JC, Dalton J, et al.: Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2920-7.
130. Leichman CG: Prolonged infusion of fluorinated pyrimidines in gastrointestinal malignancies: a review of recent clinical trials. *Cancer Invest* 1994; 12(2): 166-75.
131. Dobelbower RR, Jr.: The radiotherapy of pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1979; 6(3): 378-89.
132. Whittington R, Dobelbower RR, Mohiuddin M, Rosato FE, Weiss SM: Radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma: a six year experience with 104 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(12): 1639-44.

133. Dobelbower RR, Jr., Borgelt BB, Suntharalingam N, Strubler KA: Pancreatic carcinoma treated with high-dose, small-volume irradiation. *Cancer* 1978; 41(3): 1087-92.
134. Garton GR, Gunderson LL, Nagorney DM, et al.: High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(5): 1153-7.
135. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al.: Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2764-8.
136. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al.: External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61(6): 1110-6.
137. Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM, Ling CC: Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma: a comparative study to surgical resection. *Cancer* 1980; 45(4): 709-14.
138. Tepper JE, Shipley WU, Warshaw AL, Nardi GL, Wood WC, Orlow EL: The role of misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5(4): 579-84.
139. Ishii H, Okada S, Tokuuye K, et al.: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997; 79(8): 1516-20.
140. McGinn CJ, Smith DC, O'Dwyer PJ, et al.: A phase I study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized unresectable pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1014.
141. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al.: Phase I study of concurrent radiation and twice weekly gemcitabine in advanced/metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1015.
142. Watanapa P, Williamson RC: Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79(1): 8-20.
143. Trede M, Schwall G, Saeger HD: Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211(4): 447-58.
144. Lillemoe KD, Pitt HA: Palliation. Surgical and otherwise. *Cancer* 1996; 78(3): 605-14.
145. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al.: Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3): 248-57.
146. Trede M: Treatment of pancreatic carcinoma: the surgeon's dilemma. *Br J Surg* 1987; 74(2): 79-80.
147. Edge SB, Schmiegel RE, Jr., Rosenlof LK, Wilhelm MC: Pancreas cancer resection outcome in American University centers in 1989-1990. *Cancer* 1993; 71(11): 3502-8.
148. Lillemoe KD: Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221(2): 133-48.
149. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, et al.: Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996; 171(1): 118-24.
150. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221(6): 721-31.
151. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP: Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82(1): 111-5.
152. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC: Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217(2): 144-8.
153. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al.: Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161(1): 120-4.
154. Trede M, Saeger HD, Schwall G, Rumstadt B: Resection of pancreatic cancer--surgical achievements. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383(2): 121-8.
155. Rattner DW: Pancreatic cancer in 1992: has any progress been noted? *Mayo Clin Proc* 1992; 67(9): 907-9.
156. Cameron JL: Long-term survival following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995; 75(5): 939-51.
157. McGrath PC, Sloan DA, Kenady DE: Surgical management of pancreatic carcinoma. *Semin Oncol* 1996; 23(2): 200-12.
158. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al.: Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66(1): 56-61.
159. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I: An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 1993; 72(7): 2118-23.
160. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1979; 189(2): 205-8.
161. Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120(8): 899-903.
162. Group GTS: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1997; 59(12): 2006-10.
163. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al.: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997; 225(5): 621-33.
164. Klinkenbijl J, Sahmoud T, van Pel R, et al.: Radiotherapy and 5-FU after curative resection for the cancer of the pancreas and periampullary region: a phase III-trial of the EORTC-GITCCG. *Eur J Cancer* 1997; 33: 274.
165. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, et al.: Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation +/- 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(3): 483-9.
166. Zerbi A, Fossati V, Parolini D, et al.: Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994; 73(12): 2930-5.
167. Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, et al.: High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of

- resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(3): 605-11.
168. Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LJ, Rosato EF: Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(5): 1137-43.
  169. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, Mantion G, Pelissier E, Schraub S: Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol* 1992; 24(3): 191-4.
  170. Picus J, Myerson R, Drebin J, Strasberg S: A phase II trial of continuous infusion 5-FU with 3-D conformal radiation in the adjuvant treatment of pancreatic, ampullary and biliary cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998: A 1023.
  171. Paulino AC: Resected pancreatic cancer treated with adjuvant radiotherapy with or without 5-fluorouracil: treatment results and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(5): 489-94.
  172. Glaser K, Bodner E, Kingler A: Adjuvant intraoperative radiation therapy during pancreatectomy. Berlin - Heidelberg - New York: Springer - Verlag, 1993. (Büchler M, Malfetheriner P, eds. Standards in Pancreatic Surgery).
  173. Rich TA, Evans DB: Preoperative combined modality therapy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1995; 19(2): 264-9.
  174. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al.: Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(12): 3843-50.
  175. Chakravarthy A, Yeo CJ, Cameron JL, et al.: Preliminary results of a phase II study of adjuvant combined modality therapy for resected pancreatic and periampullary adenocarcinoma using local irradiation, 5-FU, LV, Dipyridamole and Mitomycin C. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998: A 1024.
  176. Hoffmann HP, McGinn CJ, Szarka C, et al.: A phase I study of preoperative Gemcitabine (GEM) with radiation therapy (RF) followed by postoperative GEM for patients with localized, resectable pancreatic adenocarcinoma (PaC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1090.
  177. Kudrimoti M, Regine W, John W, Hanna N, Mohiuddin M: Concurrent infusional gemcitabine and radiation in the treatment of advanced unresectable GI-malignancy : A phase I/II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999: A 928.
  178. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, Egawa S, Kishi K: Effectiveness of multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1990; 7(1-3): 195-200.
  179. Abrams RA, Grochow LB, Chakravarthy A, et al.: Intensified adjuvant therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma: survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA19-9 levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5): 1039-46.
  180. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al.: [Preoperative radiochemotherapy in pancreatic cancer: preliminary results]. *Tumori* 1999; 85: 27-32.
  181. Picozzi VJ, Kozarek RE, Rieke JW, et al.: Adjuvant combined modality therapy for resected, high-risk adenocarcinoma of the pancreas using Cisplatin, 5-Fluorouracil, and Alpha-Interferon as radiosensitizing agents: A Phase-II-Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999: A 999.
  182. Friedman NS, Brenner MJ, Linder JA, Bosley JA, Burdick JA, Didolkar MS: Adjuvant Radiation and Continuous 5-FU Followed by Gemcitabine as Adjuvant Treatment for Resected Pancreatic Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999: A 1089.
  183. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B: Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29a(5): 698-703.
  184. Splinter TA, Obertop H, Kok TC, Jeekel J: Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the periampullary region and the head of the pancreas. A non-randomized pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989; 115(2): 200-2.
  185. Amano H, Takada T, Kato H, et al.: Five-year results of a randomized Study of postoperative adjuvant chemotherapy for resected pancreatic-biliary carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999: A 1049.
  186. Beger HG, Link KH, Gansauge F: Adjuvant regional chemotherapy in advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(21): 638-43.
  187. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al.: Regional chemotherapy to prevent hepatic metastasis after resection of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(18): 1541-6.
  188. Beger H, Gansauge F, Büchler M, Link K: Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction of occurrence of liver metastasis. *World J Surg* 1999; 23(9): 946-9.
  189. Gansauge F, Link KH, Rilinger N, Kunz R, Beger HG: [Adjuvant regional chemotherapy in resected advanced pancreas carcinoma]. *Chirurg* 1996; 67(4): 362-5.
  190. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, et al.: Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis* 1981; 34(12): 585-97.
  191. Neoptolemos JP, Kerr DJ, Beger H, et al.: ESPAC-1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58(6): 570-7.
  192. Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffitt DD, et al.: ESPAC-1 interim results: A European, randomised study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU + Folinic Acid) and adjuvant chemoradiation (40 Gy + 5-FU) in resectable pancreatic cancer. *ASCO* 2000: A 923.
  193. Link KH, Formentini A, Leder G, et al.: Resection and radiochemotherapy of pancreatic cancer--the future? *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383(2): 134-44.
  194. Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, et al.: Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24(10): 1127-34.
  195. Apple SK, Hecht JR, Lewin DN, Jahromi SA, Grody WW, Nieberg RK: Immunohistochemical evaluation of K-ras, p53, and HER-2/neu expression in hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions of the pancreas: evidence for multistep carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999; 30(2): 123-9.
  196. Manu M, Buckels J, Bramhall S: Molecular technology and pancreatic cancer. *Br J Surg* 2000; 87(7): 840-53.
  197. Jacobson DR, Mills NE: A highly sensitive assay for mutant ras genes and its application to the study of presentation and

- relapse genotypes in acute leukemia. *Oncogene* 1994; 9(2): 553-63.
198. Thiede C, Bayerdorffer E, Blasczyk R, Wittig B, Neubauer A: Simple and sensitive detection of mutations in the ras proto-oncogenes using PNA-mediated PCR clamping. *Nucleic Acids Res* 1996; 24(5): 983-4.
  199. Behn M, Thiede C, Neubauer A, Pankow W, Schuermann M: Facilitated detection of oncogene mutations from exfoliated tissue material by a PNA-mediated 'enriched PCR' protocol. *J Pathol* 2000; 190(1): 69-75.
  200. Ratilainen T, Holmen A, Tuite E, et al.: Hybridization of peptide nucleic acid. *Biochemistry* 1998; 37(35): 12331-42.
  201. Ratilainen T, Holmen A, Tuite E, Nielsen PE, Norden B: Thermodynamics of sequence-specific binding of PNA to DNA. *Biochemistry* 2000; 39(26): 7781-91.
  202. Sugimoto N, Satoh N, Yamamoto K: Comparison of thermodynamic stabilities between PNA (peptide nucleic acid)/DNA hybrid duplexes and DNA/DNA duplexes. *Nucleic Acids Symp Ser* 1999; 42: 93-4.
  203. Lay MJ, Wittwer CT: Real-time fluorescence genotyping of factor V Leiden during rapid-cycle PCR. *Clin Chem* 1997; 43(12): 2262-7.
  204. Rowell CA, Kowalczyk JJ, Lewis MD, Garcia AM: Direct demonstration of geranylgeranylation and farnesylation of Ki-Ras in vivo. *J Biol Chem* 1997; 272(22): 14093-7.
  205. Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, et al.: A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296). *Oncology* 2000; 58(3): 215-8.
  206. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, et al.: Activity and tolerability of gemcitabine plus cisplatin in advanced metastatic pancreatic carcinoma. *Proc. ESMO* 1997: A1240.
  207. Cascinu S, Gasparini G, Catalano V, et al.: A Phase I - II Study of Gemcitabine and Docetaxel in Advanced Pancreatic Cancer. A report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 1999; 10: 1377-9.
  208. Clark JW, Ryan DP, Kulki MH, et al.: Phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1238.
  209. Jacobs AD, Otero H, Picozzi V, Aboulafia D, Weiden PL: A phase I/II study of gemcitabine (G) and Taxotere (T) in patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1032.
  210. Lück A, Ridwelski K, Lippert H: Phase I study of a treatment with Gemcitabine and docetaxel weekly in advanced pancreatic cancer. *ESMO-Meeting 1998 poster* 1998: A:249.
  211. Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB: Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol) in human tumour cell lines. *Br J Cancer* 1993; 68(6): 1104-9.
  212. De Greve J, Vergeylen A, Vandamme B, et al.: Preclinical activity of paclitaxel (Taxol) against human pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A 655.
  213. Hainsworth JD, Burris HA, 3rd, Erland JB, Thomas M, Greco FA: Phase I trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2164-8.
  214. Sikov W, Akerley W, Cummings F, Safran H, Strenger R: High-dose weekly paclitaxel for locally advanced and metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997: A 669.
  215. Chang A, Hui L, Boros L, Asbury R, Rubins J: Phase I study of one-hour paclitaxel treatment in advanced malignant diseases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997: A 817.
  216. Seidman AD, Murphy B, Hudis C, et al.: Activity of Taxol by weekly 1 hour infusion in patients with metastatic breast cancer: a phase II and pharmacology study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997: A 517.
  217. Breier S, Lebedinsky C, Pelayes L, Trainee G, Roffe C: Phase I/II weekly paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> in pretreated patients with breast and ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997: A 568.
  218. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, Spriggs D: salvage weekly paclitaxel (Taxol) for recurrent ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997: A 1296.
  219. Perez EA, Irwin DH, Patel R, Vogel CL, Kirshner J: A large Phase II trial of Paclitaxel administered as a weekly one hour infusion in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999: A 848.
  220. Loffler TM, Freund W, Lipke J, Hausamen TU: Schedule- and dose-intensified paclitaxel as weekly 1-hour infusion in pretreated solid tumors: results of a phase I/II trial. *Semin Oncol* 1996; 23(6): 32-4.
  221. Oettle H, Arnold D, Korsten FW, Huhn D, Riess H: Paclitaxel as weekly secondline therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anti-Cancer Drugs* 2000; 11: 635-8.
  222. Abbruzzese JL, Evans D, Gravel D, et al.: Docetaxel, a potentially active agent for patients with pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A 561.
  223. Androulakis N, Kourousis C, Dimopoulos A, et al.: Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor: A multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(6): 1179-85.
  224. Brown TD, Tangen C, Fleming T, Macdonald J: A phase II trial of Taxol and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: A 592.
  225. Rougier P, de Forni M, Adenis A, et al.: Phase II study of Taxotere (RP56976) in pancreatic adenocarcinoma (PAC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A 587.
  226. Ducreux M, Adenis A, Blanc C, et al.: Phase II study of docetaxel in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5(8): 82.
  227. Milross CG, Mason KA, Hunter NR, Chung WK, Peters LJ, Milas L: Relationship of mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(18): 1308-14.
  228. Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ: Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol. *Cancer Res* 1997; 57(1): 81-6.
  229. Gebbia N, Gebbia V: Single agent paclitaxel in the treatment of unresectable and/or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1996; 32a(10): 1822-3.
  230. Whitehead RP, Jacobson J, Brown TD, Taylor SA, Weiss GR, Macdonald JS: Phase II trial of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with pancreatic carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;

- 15(6): 2414-9.
231. Preusser P, Niederle N, Harstrick A, et al.: Phase II study of docetaxel as first line chemotherapy in metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1142.
  232. Rivkin S, Burris H, Gerstein H, et al.: A phase II study of Rubitecan in patients with refractory pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000: A 1020.
  233. Von Hoff D, Cox JV, Tempero MA, et al.: Phase II trial of Irofulven (MGI 114) in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on Gemcitabine. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000: A 1219.
  234. Sharma JJ, Razvillas B, Stephens CD, Hilsenbeck SG, Sharma A, Rothenberg ML: Phase II study of flutamide as second line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 1997; 15(4): 361-4.
  235. Rothenberg ML, Sharma A, Weiss GR, et al.: Phase I trial of paclitaxel and gemcitabine administered every two weeks in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol* 1998; 9(7): 733-8.
  236. Lück A, Ridwelski K, Kettner E, et al.: Final results of a phase I study of weekly Gemcitabine and Docetaxel in pancreatic carcinoma and preliminary results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000: A 1256.
  237. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay L, al. e: Cancer Incidence in five Continents. IARC, Lyon, 1997.
  238. Alter CL: Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(2): 229-40.
  239. Howard JM, Jordan GL, Jr.: Cancer of the pancreas. *Curr Probl Cancer* 1977; 2(3): 5-52.
  240. Evans DB, Abbruzzese JL, Rich TA: Cancer of the pancreas. Philadelphia: Lippincott, 1997. (DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology).
  241. Glimelius B: Chemotherapy in the treatment of cancer of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(3): 235-41.
  242. Andersen JR, Friis Møller A, Hancke S, Røder O, Steen J, Baden H: A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(8): 973-5.
  243. Frey C, Twomey P, Keehn R, Elliott D, Higgins G: Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. *Cancer* 1981; 47(1): 27-31.
  244. Andren Sandberg A, Holmberg JT, Ihse I: Treatment of unresectable pancreatic carcinoma with 5-fluorouracil, vincristine, and CCNU. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18(5): 609-12.
  245. Okada S, Taguchi T: Phase II trial of docetaxel (taxotere) as first-line chemotherapy in patients with metastatic cancer. A Japanese cooperative study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1019.
  246. Kouroussis C, Kakolyris S, Samelis G, al. e: Treatment of advanced pancreatic cancer (APC) with docetaxel (D): a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1021.
  247. Scher RM, Kosierowski R, Lusch C, et al.: Phase II trial of topotecan in advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1996; 13(4): 347-54.
  248. Pazdur R, Meropol NJ, Casper ES, et al.: Phase II trial of ZD1694 (Tomudex) in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 1996; 13(4): 355-8.
  249. Moore MJ, Feld R, Hedley D, Oza A, Siu LL: A phase II study of temozolomide in advanced untreated pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 1998; 16(1): 77-9.
  250. Oettle H, Arnold D, Hempel C, Riess H: The role of gemcitabine alone and in combination in the treatment of pancreatic cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2000; 11(10): 771-86.
  251. Serke S, Riess H, Oettle H, Huhn D: Elevated reticulocyte count--a clue to the diagnosis of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) associated with gemcitabine therapy for metastatic duodenal papillary carcinoma: a case report. *Br J Cancer* 1999; 79(9-10): 1519-21.
  252. Anchisi S, Delaloye B, Petite J, al. e: gemcitabine and continuous infusion 5-FU (Cif) is active and well tolerated in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1280 H.
  253. Shulman KL, Kindler HL, Lad TE: Phase II study of gemcitabine (Cr) and continuous intravenous infusion (CIV) 5-fluorouracil (5-FI) 9n advanced pancreatic cancer (PC). A University of Chicago phase II consortium study. *Clin Oncol* 2000; 19: A 1126.
  254. Riedel C, Wein A, Wehler M, al. e: High-dose fluorouracil (FU) 24-h-infusion with gemcitabine (GEM): Tolerable and efficient in palliative outpatient treatment of pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1248.
  255. Pastorelli D, Pedrazzoli S, Sperti C, al. e: Phase II trial with gemcitabine (GEM) + 5-fluorouracil (5-FU) in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1110.
  256. Tarantini P, Corsi DC, Cassano A, al. e: Weekly gemcitabine (GEM) and 5-fluorouracil (5-FU) in pancreatic carcinoma. Phase I-II study. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 582.
  257. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, al. e: A phase II study of gemcitabine (GEM) plus 5-fluorouracil (5-FU) modulated by leucovorin (LV) for advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1229.
  258. Mousseau M, Rebischung C, Garnier C, al. e: Phase I/II study in advanced pancreatic adenocarcinoma (APA) and carcinoma of unknown primary (CUP): a combination of leucovorin (LV), 5-FU bolus and infusion, gemcitabine (GEM) and oxaliplatin (L-OHP) (FOLFIRI GEMOX REGIMEN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 913.
  259. Jovtis S, Marantz A, Almira E, al. e: Phase II trial of gemcitabine (GEM), 5-fluorouracil and leucovorin (LV) in advanced pancreatic cancer (APC). *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 586.
  260. Castellano D, Paz-Ares L, Pronk L, al. e: A phase I/II clinical and pharmacologic study of dose-escalating and dose-sequencing of administration of gemcitabine (G) and folinic acid (FA)/fluorouracil (FU) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1133.
  261. Lencioni M, Falcone A, Masi L, al. e: Phase I-II study of gemcitabine (GEM) in combination with 24 hours continuous infusion (CI) of 5-fluorouracil (5-FU) and L-leucovorin (LV) in patients (pts) with advanced pancreatic carcinoma (APC). *Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1235.
  262. Hermann R, Borner M, Morant R, al. e: Combining gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) in advanced pancreatic

- cancer: Results of a phase I trial. *Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1235.
263. De Castro J, Lopez-Alvarez M, Rodriguez A, al. e: Phase II trial of gemcitabine and UFT modulated by leucovorin in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1040.
  264. Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Peters GJ: Synergistic interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro. *Clin Cancer Res* 1996; 2(3): 521-30.
  265. Klapdor R, Martini-Svendsen J, Seuttler R, al. e: Combination therapy with oxaliplatin + gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: A 536.
  266. Sporn JR, Buzaid AC, Slater D, Cohen N, Greenberg BR: Treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma with 5-FU, leucovorin, interferon-alpha-2b, and cisplatin. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(1): 81-3.
  267. Rougier P: Docetaxel delivers new management opportunities for gastrointestinal carcinomas. *Anticancer Drugs* 1995; 6(4): 25-9.
  268. Lueck A, Ridwelski K, Lippert H: Final results of a phase I study of weekly gemcitabine and docetaxel in pancreatic cancer and preliminary results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1256.
  269. Androulakis N, Stathopoulos G, Tsavaris N, al. e: First-line treatment with docetaxel (D) and gemcitabine (G) in patients with inoperable pancreatic cancer: A multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 521.
  270. Graziano F, Cascinu S, Georgoulas V: Docetaxel chemotherapy for pancreatic cancer: Do results support certainly? Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas. *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 445-6.
  271. Okada S, Sakata Y, Matsuno S, et al.: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. Cooperative Group of Docetaxel for Pancreatic Cancer in Japan. *Br J Cancer* 1999; 80(3-4): 438-43.
  272. Klapdor R, Seuttler E, Lang Polckow EM, Reichle H, Hinrichs A: Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced/metastasized pancreatic cancer with a combination of mitomycin-C and gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers. *Anticancer Res* 1999; 19(4a): 2459-69.
  273. Kath R, Hoffken K, Raida M, al. e: Phase II trial of high dose continuous octreotide infusion (hdcoi) and gemcitabine (gm) in advanced pancreatic cancer (pc). *Ann Hematol* 1998; 77(2): A 548.
  274. Caillouette C, Hammond LA, Razvillas B, al. e: A phase I/II trial of SMS 201-995 pa LAR (SMS pa LAR) and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1071.
  275. Tomao S, Ionta MT, Romiti A, al. e: Gemcitabine (GEM) and tamoxifen (TAX) in patients with advanced pancreatic cancer (APC). Impact on quality of life of an innovative association. *Ann Oncol* 1998; 9(2): A 682.
  276. White JD, Carmichael J, Woll PJ, al. e: Phase I study of concurrent administration of marimastat and gemcitabine in nonresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1998; 79(3): A P07.
  277. Carmichael J, Ledermann JD, Woll PJ, al. e: Phase I study of concurrent administration of marimastat and gemcitabine in non-resectable pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 888.
  278. Herrmann R, Borner M, Morant R, al. e: Combining gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) in advanced pancreatic cancer. Results of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1038.
  279. Cartwright T: A phase II trial of capecitabine in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1038.
  280. Stathopoulos G, Rigatos G, Dimopoulos M, al. e: Front-line treatment of pancreatic carcinoma with gemcitabine in combination with irinotecan (CPT-11): Preliminary results of a multicentre phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1023.
  281. Rocha Lima D, Savarese H, Bruckner A, al. e: Multicenter phase II trial of first-line irinotecan and gemcitabine (Irlongem) in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1023.
  282. Oettle H, Riess H: Are biliary tract and gallbladder carcinomas treatable with Irinotecan? *Onkologie* 2000; 23(4): 29-30.
  283. Villa E: PEF-G (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil continuous infusion, gemcitabine): A new combination in advanced pancreatic adenocarcinoma. Phase II study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1055.
  284. Reni M, Ferreri AJM, Panucci MG, al. e: Significant improvement of response rate and survival with cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil and gemcitabine (PEF-G regimen) in metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 547.
  285. Childs DS, Moertel CG, Holbrook MA, Reitemeier RJ, Colby MY: Treatment of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract with a combination of 5-fluorouracil and radiation. *Radiology* 1965; 84: 843-7.
  286. Group GTS: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(10): 751-5.
  287. Luderhoffs EC, Gonzalez Gonzalez D, Bakker P: Pilot study in locally advanced unresectable pancreas carcinoma using a combination of accelerated radiotherapy and continuous infusion of 5-fluorouracil. *Radiother Oncol* 1996; 40(3): 241-3.
  288. Prott FJ, Schonekaes K, Preusser P, et al.: Combined modality treatment with accelerated radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced inoperable carcinoma of the pancreas: results of a feasibility study. *Br J Cancer* 1997; 75(4): 597-601.
  289. Kornek GV, Schratter Sehn A, Marczell A, et al.: Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 2000; 82(1): 98-103.
  290. Shewach DS, Lawrence TS: Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol* 1996; 23(5): 65-71.
  291. Fuchs CS, Clark JW, Berg DT, al. e: Phase I trial of concurrent gemcitabine (GEM) infusional 5-fluorouracil (FU) and radiation therapy (RT) in patients with localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1091.
  292. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM: Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1091.
  293. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, al. e: Phase II study of gemcitabine (GEM) combined with radiation therapy (RT) in

- patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1029.
294. Maurer U, Segmeier P, Boitte R, al. e: Gemcitabine (G) in combination radiationtherapy (RT) in stage III - IV pancreatic cancer: First results of a current Phase I study. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 544.
  295. Antonisse IE, Van Groeningen CJ, Langendijk JA, al. e: A phase II study of hypofractionated radiotherapy in combination with gemcitabine in the palliative treatment of advanced pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 514.
  296. Reyes-Vidal JM, Rodriguez PA, Reyes J, al. e: Chemoradiation therapy with gemcitabine (GEM) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1183.
  297. Wilkowski R, Heinemann V, H. R: Radiochemotherapy including gemcitabine and 5-fluorouracil for treatment of laxally advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1078.
  298. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kasle S, al. e: Pancreatic carcinoma: Simultaneous radiochemotherapy with gemcitabine and cisplatin. A pilot study. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 564.
  299. Mazin Safar A, Sans Altamira P, Recht A, al. e: Phase I trial of gemcitabine, cisplatin (CDDP) and external beam radiation therapy (EBRT) for pancreatic cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 874.
  300. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kasle S, al. e: Locally advanced pancreatic carcinoma: Neoadjuvant radiochemotherapy (RCT) with 5-FU and mitomycin C. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 498.
  301. Osinsky D, al. e: Intra-arterial chemotherapy (iaCT) combined with radiation (RT) for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 535.
  302. Picozzi VJ, Kozarek RE, Rieke JW, al. e: Adjuvant combined modality therapy for resected high-risk adenocarcinoma of the pancreas using cisplatin (CDDP), 5-FU, and alpha-interferon (IFNgamma) as radiosensitising agents: Update of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1034.
  303. Spagnuolo P, Roversi R, Rossi G, al. e: Phase II study of gemcitabine as locoregional treatment of advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A 1153.
  304. Carrio M, Romagosa A, Mercade E, et al.: Enhanced pancreatic tumor regression by a combination of adenovirus and retrovirus-mediated delivery of the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Gene Ther* 1999; 6(4): 547-53.
  305. Mulvihill SJ, Warren RS, Fell S, al e: A phase I trial of intratumoral injection of an E1B attenuated adenovirus, ONYX-015, into unresectable carcinomas of the exocrine pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 21: A 815.
  306. Cascallo M, Calbo J, Carrio M, a. e: Gemcitabine-Ad5CMVp53 combination treatment enhances the regression of human pancreatic tumours. *Proc Am Ass Cancer Res* 2000; 41: A 5479.
  307. Nelson NJ: Inhibitors of angiogenesis enter phase III testing. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(13): 960-3.
  308. Bazin I, Garin A, Bulat J, al. e: Preliminary results of gemzar + mitomycin in treatment of advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(2): A 681.
  309. Bazin I, Garin A, Bulat J, al. e: Gemzar (GEM) + Mitomycin C (MMC) in patients with advanced pancreatic cancer (APC). *Eur J Cancer* 1999; 35(4): A 556.
  310. Berns T, Prott FJ, Preusser K, et a: Feasibility and phase II study of combined modality treatment with accelerated radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced inoperable carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 1997; 33: A 1251.



## Danksagung

Herrn Professor Dr. Dieter Huhn danke ich für die Anleitung während meiner gesamten internistischen und wissenschaftlichen Ausbildung. Ohne seine unermüdliche Förderung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen. Seine außergewöhnliche Gabe, dem Einzelnen genug Raum zur eigenen Entwicklung zu geben und dabei behutsam zu führen, war immer Motivation zur Leistung als Kliniker und Wissenschaftler.

Herrn Professor Dr. Hanno Riess gebührt mein Dank für die Begleitung meiner wissenschaftlichen Arbeit durch zahllose anregende und fruchtbare Diskussionen. Seine verbindliche Art und sein kollegialer Umgang eröffneten mir Entwicklungsräume, die mir ohne seine Hilfe nicht möglich gewesen wären. Als klinischer Lehrer ist er mir stets ein Vorbild.

Meiner Arbeitsgruppe möchte ich danken für den stetigen, außergewöhnlichen Einsatz, die Loyalität und den freundschaftlichen Umgang, den wir in den gemeinsamen Jahren pflegen konnten. Namentlich seien erwähnt Frau Astrid Weitmann, die sich in das Arbeitsfeld des Studiensekretariats auch mit vielen eigenen Ideen einbringen konnte. Den ärztlichen Kolleginnen Frau Christine Hempel, Frau Mjriam Kern-Bardt, Frau Doreen Könecke und den Kollegen Herrn Dirk Arnold, Herrn Uwe Pelzer, Herrn Berndt Peters möchte ich auch für Ihr hohes Engagement in der Versorgung unser Patienten danken. Aber auch die Administration, die in einer großen Studiengruppe nicht unerheblich ist, wurde von ihnen auf hohem Niveau geführt. Hier hat sich auch Schwester Katharina Lück, die sich im Laufe der Zusammenarbeit zur Studienassistentin qualifizieren konnte, besonders verdient gemacht. Herrn Dipl. Ing. Hans Naether möchte ich für seine wertvolle Mitarbeit an der gemeinsamen Entwicklung der Studiensoftware danken. Seinem Ideenreichtum und seiner Expertise verdanken wir eine sich stetig weiterentwickelnde Software-Lösung, die es uns ermöglicht, mehrere große, auch Phase-III-Studien zu überwachen, und somit ein hohes Maß an Datenqualität und Überblick zu gewährleisten. Herr Dr. rer. nat. Hans Joachim Hänfler hat wesentlich an der weiteren Entwicklung der molekularbiologischen Projekte mitgewirkt. In Kooperation mit der Firma TIB MOLBIOL sind wir dabei, ein schnelles und zuverlässiges Verfahren zum Nachweis von ras-Mutationen zu entwickeln.

Herrn Dr. med. Martin Koch aus dem Institut für Pathologie (Direktor Prof. Dr. M. Dietel) möchte ich für die gute Kooperation bei der Überprüfung der Her2-neu-Expression an Pankreaskarzinomschnitten danken.

Den vielen Kolleginnen und Kollegen bundesweit, die unermüdlich die Patienten über die Studi-

enkonzepte aufklären, die Dokumentation führen und zeitgerecht diese der Studienzentrale zur Verfügung stellen, möchte ich meine Anerkennung aussprechen.

Den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie (Direktor Prof. Dr. Peter Neuhaus), Klinik für Strahlenheilkunde (Direktor Prof. Dr. Dr. R. Felix) und der Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (Direktor Prof. Dr. B. Wiedenmann) möchte ich für die kollegiale Zusammenarbeit danken. Ohne diese gute interdisziplinäre Zusammenarbeit hätten die Patienten nicht für Studien rekrutiert und auf so hohem Niveau betreut werden können.

Allen Mitarbeitern der Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie gilt mein besonderer Dank, dafür daß sie teilweise Unmögliches doch möglich machen konnten.

Meine besondere Anerkennung gilt den Patienten, die sich bereit erklärt haben, an diesen klinischen Untersuchungen teilzunehmen, und dabei trotz Ihrer schweren Erkrankung großes Interesse an unserer Arbeit zeigten.

Danken möchte ich meiner Frau Kerstin, die mich immer darin unterstützt hat, neue Konzepte bei der Behandlung von Tumorpatienten zu suchen. Ohne ihren oftmaligen Verzicht auf gemeinsam verbrachte Zeit mit ihr wäre die Arbeit nicht zustande gekommen.

#### Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, daß vorliegende Habilitationsschrift von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt wurde.

Berlin, den 30. Januar 2001

Dr. med. Helmut Oettle